

## Haftungsausschluss

Die Studie wurde elektronisch ins Deutsche übersetzt.

Für eine rechtlich sichere Verwendung ist es zwingend erforderlich, die Originalausgabe in englisch zu nutzen.

Journal of Biosciences and Medicines, 2023, 11, 30-56

<https://www.scirp.org/journal/jbm>

ISSN Online: 2327-509X

ISSN Print: 2327-5081

## **Impairment of the Endothelium and Disorder of Microcirculation in Humans and Animals Exposed to Infrasound due to Irregular Mechano-Transduction**

*Ursula Maria Bellut-Staeck, MD*

*Independent Scientist, Berlin, Germany*

Link: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=125553>

## ***Beeinträchtigung des Endothels und Störung der Mikrozirkulation bei Menschen und Tieren, die Infraschall ausgesetzt sind, aufgrund irregulärer Mechano-Transduktion***

Abstrakt

Die Mikrozirkulation von Säugetieren ist ein autoregulierte und komplex synchronisiertes System entsprechend dem aktuellen Bedarf an Nährstoffen und Sauerstoff. Der ungestörte Ablauf lebenswichtiger Funktionen wie von Wachstum, Blutdruckregulation, Entzündungsgeschehen und Embryogenese ist an die endotheliale Integrität gebunden; die sensible *Vasomotion* ist davon besonders abhängig.

Mechano-Transduktions-Signalnetzwerke spielen eine entscheidende Rolle bei lebenswichtigen zellulären Prozessen und sind der entscheidende physiologische Mechanismus für eine adäquate NO-Freisetzung, die für die Autoregulation der Gefäße hauptverantwortlich ist. Eine gestörte endotheliale Integrität, die z.B. durch chronischen oxidativen Stress und/oder mechanischen (oszillatorischen) Stress verursacht wird, führt zu einer Störung der Gefäßregulierung sowie zu einem Ungleichgewicht der Redoxsysteme, das als Hauptursache für die Entstehung chronischer Entzündungskrankheiten wie Atherosklerose und entsprechender Folgeerkrankungen, möglicherweise Krebs, gilt. Das endotheliale Zytoskelett, das einem viskoelastischen "Tensegrity-Modell" entspricht, bietet durch seinen speziellen Aufbau die Möglichkeit zur Mechano-transduktion. Das in den letzten Jahren rasant wachsende Wissen über mechanische Kräfte in der zellulären Wahrnehmung und Regulation (das in der Verleihung des Nobelpreises für die Entschlüsselung von druck- und vibrationsempfindlichen Ionenkanälen gipfelte), führte uns zu folgender Hypothese: Der externe Stressor "Lärm" erzeugt unter bestimmten Bedingungen ein oszillatorisches Stressfeld im *physiologisch laminaren Fließbett von Kapillaren*, das zu irregulären Mechano-Transduktionen führen kann. Die Ergebnisse zeigen eine strikte Frequenzabhängigkeit der Mechano-Transduktion mit Bestimmung von Schwellenwerten für eine 1:1-Übertragung. Die kürzlich gewonnenen Erkenntnisse zur endothelialen Mechano-transduktion werfen ein neues Licht

**auf die Bedeutung niedriger Frequenzen. Dies könnte auf die lange gesuchte pathophysiologische Art und Weise hinweisen, in der Infraschall auf zellulärer Ebene eine Stressor Wirkung ausüben kann.**

Lärmexponierte Bürger, die in der Nähe von Infrastrukturen wie einer Biogasanlage, Wärmepumpen, Blockheizkraftwerken und größeren industriellen Windkraftanlagen (IWT) leben, **zeigen weltweit vor allem eine mit Mikrozirkulationsstörungen verbundene Symptomatik. Denkbar sind auch Auswirkungen auf Insekten oder Fische, da die Piezo-Kanäle als konservierte Strukturen aller mehrzelligen Organismen anerkannt sind.**

Es wird ein Versuchsaufbau vorgeschlagen, um den direkten pathologischen Einfluss von Infraschall mit definierter Stärke, Frequenz, Wirkungs-/Zeitprofil und Dauer auf die sensible *Vasomotion* nachzuweisen.

*Keywords: mechano-transduction, endothelial cytoskeleton, infrasound, oscillatory stress, vasomotion*

## 1 Einleitung

Aufbau, Komponenten und Regulation des Mikrozirkulationssystems bei Säugetieren

Die flachen Endothelzellen kleiden alle Gefäße (einschließlich der Lymphgefäße) des Säugetiers als dessen größtes Organ aus. **Verantwortlich für den gesamten Transport des Energie- und Substratstoffwechsels sowie für viele lebenswichtige Funktionen, haben sie eine sehr große Oberfläche (ca.4,5 Fußballfelder bei Erwachsenen) [1].** Die Endothelzelle entspricht in ihrem Aufbau einer Körperzelle und ist für ihre vielfältigen Aufgaben spezifiziert, wobei das jeweilige Gefäß (Kapillargefäß, Arterie) sowie die Art des Gewebes (Splanchnikus, Niere, Gehirn) für ihre weitere Spezifizierung verantwortlich ist [2]. Sie unterscheiden sich in Form, Ausprägung und Oberfläche sowie in ihrer Besetzung mit Rezeptoren des adrenergen Systems. Entsprechend ihrer Ultrastruktur werden Endothelzellen - je nach organspezifischer Substruktur - in verschiedene Typen von kontinuierlichem, fenestriertem und diskontinuierlichem Endothel differenziert. Das Kreislaufsystem ist ein in sich geschlossener Verbund von in Reihe und parallel geschalteten Gefäßen, bei dem nach dem Ohm'schen Gesetz der Gesamt Widerstand mit jeder weiteren Parallelschaltung abnimmt [2]. Durch die Regulierung des Widerstandes über die vorgeschalteten Arteriolen **finden wir physiologischer Weise im Kapillarnetz laminare Strömungen mit gleichmäßiger Geschwindigkeit - streng an die Gefäßgröße gebunden - vor. Dies ist eine entscheidende Voraussetzung für die vielfältigen und lebenswichtigen Aufgaben der Mikrozirkulation [2,3].** Im Gegensatz dazu finden wir an Gefäßverzweigungen und stärkeren Krümmungen mittlerer und größerer Gefäße chronischen oszillatorischen Stress, der ein starker Kausalfaktor für Atherosklerose ist. **Eine der Hauptaufgaben der Mikrozirkulation ist die Anpassung des Gefäßblutflusses an den aktuellen Bedarf [1,4].** Die funktionelle Gefäßdichte (FVD) im ruhenden Muskel beträgt etwa 25 % der Gesamtgefäßdichte (TVD). Im Umkehrschluss bedeutet dies auch, dass der Blutfluss um einen Faktor von etwa 30 erhöht werden kann [5]. Die Kompensationsfähigkeit des Kapillarnetzes ist also um ein Vielfaches höher als die der "Makrozirkulation". Unter physischer Belastung beginnt eine sogenannte kapillare Rekrutierung nach Moore und Fraser 2015 [6], indem der Gefäßwiderstand der stromaufwärts gelegenen Arteriolen gesenkt wird, was zu einer deutlichen Vergrößerung der Nährstoffaustauschfläche und einer

Verringerung des Abstands zwischen zwei Kapillaren mit einer folglich reduzierten Diffusionsdistanz für Sauerstoff und Nährstoffe führt. **Die Regulierung des lokalen Blutflusses (die so genannte Vasomotorik) ist äußerst komplex und "orchestriert" [4].** Sie wird durch intrinsische und extrinsische Faktoren (z. B. autonomes Nervensystem und vasoaktive Hormone, z. B. Adrenalin, Vasopressin, Angiotensin, Serotonin) gesteuert, die die intrinsische Aktivität modulieren [1] und auch von der Gefäßgröße und der Verteilung adrenerger Rezeptoren in einem bestimmten Organ abhängen.

Eine Grundlage für die intrinsische Regulation bildet der *Bayliss-Effekt* [7]. Der Blutfluss wird konstant gehalten: Wenn der Blutfluss steigt, kommt es zu einer Vasokonstriktion, fällt der Blutfluss, kommt es zu einer Vasodilatation. Eine zweite Grundlage sind Metaboliten Faktoren: nach der klassischen Theorie, bei der eine lokale Hypoxie zu einer vermehrten Freisetzung von gefäßerweiternden Wirkstoffen (z.B. NO, ATP, Prostaglandine) führt, was einen Anstieg des lokalen Blutflusses bewirkt. Akkumulierende Metaboliten wie Laktat, Wasserstoffionen, Kalium und Adenosin halten diesen Effekt aufrecht [1]. **Eine der wichtigsten und hauptverantwortlichen Voraussetzungen für die NO-Bioverfügbarkeit ist nach Chien 2007 [8] die klassische laminare Scherstressantwort durch mechanische Kräfte. NO wird auf klassische Weise durch den Blutfluss ausgelöst, der eine mechanische Veränderung an der Endothelzellmembran bewirkt, und aus seiner Vorstufe L-Arginin über die NO-Synthetase (NOS) gebildet. NO vermittelt die Gefäßentspannung durch Aktivierung der löslichen Guanylylcyclase (sGC), die die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in 3'-5'-cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) katalysiert.**

**Letzteres ist außerordentlich typisch für die Mikrozirkulation, aber eines der am wenigsten erklärten Phänomene: die Vasomotion.**

Die *Vasomotion* wurde erstmals am klassischen Beispiel einer Fledermausvene beobachtet und als rhythmische Kontraktilität beschrieben, die den Blutfluss durch feine und synchronisierte Pulsationen vorwärts beschleunigt [9]. Die Ursachen und die Steuerung dieser Bewegung sind noch nicht vollständig geklärt. **Nach derzeitigem Kenntnisstand hängt die Vasomotion von der Integrität des Endothels ab und dient offenbar der Optimierung der Nährstoffversorgung [10]. Die Vasomotion kann direkt in vivo in der SDF-Videomikroskopie beobachtet werden.** Zitat von Aalkjaer C. Mulvany MJ 2020) [10] in Cap. 1.3 Seite 7: ""Vielleicht ist das einzige Merkmal im Zusammenhang mit der Vasomotion, über das sich alle einig sind, dass eine Oszillation des Membranpotentials der glatten Muskelzellen den Hintergrund für die Oszillation des individuellen Tonus der glatten Muskelzellen und auch für die Synchronisation bildet, auch in den glatten Muskelzellen synchronisiert oszilliert - und das ist tatsächlich der Fall.[...]" Der Originalartikel [10] gibt einen tieferen Einblick.

**Das Ausmaß der endothelialen Beteiligung an klinischen Syndromen ist immens, ebenso wie die möglichen Faktoren, die die Mikrozirkulation sowohl positiv als auch negativ beeinflussen können. Die wichtigsten potenziellen Einflüsse ergeben sich aus lebenswichtigen Funktionen wie Sauerstoff- und Nährstoffversorgung, Wachstum, Embryogenese, Blutgerinnung, Immunregulation usw. Die wichtigsten Ursachen für Funktionsstörungen sind solche, die die Integrität des Endothels stören können, insbesondere ein Übermaß an oxidativem und oszillatorischem Stress.**

Homöostase des Redoxsystems

**Entscheidend für eine synchronisierte Blutflussregulierung und die Aufrechterhaltung der vaskulären Gesundheit ist die angemessene Freisetzung von NO in der richtigen Menge, am richtigen Ort und zur richtigen Zeit [11]. Als starkes Antioxidans spielt es eine entscheidende Rolle bei der**

**Homöostase des gesamten Redox-Stoffwechsels mit Unterbrechung der Lipidperoxidation und damit Verringerung der aggressiven freien Sauerstoffradikale (ROS) [11,12, Tab. 1].** Als freies Radikal (in gasförmigem Zustand) kann es frei durch die Membranen diffundieren. **Die vaskulären Wirkungen von NO werden als vaskulär schützend, regulierend oder schädigend dargestellt [11,13].** Wie die Reaktion tatsächlich ausfällt, hängt nach Laurindo F. et al. [11] von mehreren Faktoren ab. Nach diesen Autoren sind die ungünstigen Eigenschaften in der Regel mit einer übermäßigen NO-Produktion verbunden, die schützenden NO-Effekte werden auf eine gleichmäßige und für die spezifische Situation angemessene NO-Produktion zurückgeführt. Nicht nur NO, sondern auch seine drei Isoenzyme der endothelialen NO-Synthetase sind an Redox-Signalwegen beteiligt. Je nach Art des Isoenzyms und Umgebungsbedingungen haben sie ebenfalls entweder schützende oder schädigende Wirkungen, wie in Tabelle 1 dargestellt.

**Die Abhängigkeit einer adäquaten NO-Versorgung von physikalischen Kräften führt demnach zu einer Empfindlichkeit gegenüber äußeren Stressoren, die zu einer unregelmäßigen Mechanotransduktion und damit zu einer erhöhten und unzureichenden NO-Versorgung führen können.** Mehr Details zum gesamten Thema in Artikeln aus [11,12, 13,14].

#### *Tabelle 1*

**Die verschiedenen möglichen Wirkungen von Stickstoffmonoxid als schützend, regulierend und schädigend.** Nach Originalquelle[13] FIG 1 in WINK AA. MITCHELL J (1998) CHEMICAL BIOLOGY OF NITRIC OXIDE: EINBLICKE IN REGULATORISCHE, ZYTOTOXISCHE UND ZYTOPROTEKTIVE MECHANISMEN VON STICKSTOFFMONOXID,

Radiation Biology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA aus dem Buch Free Radical Biology & Medicine, Bd. 25, Nr. 4/5, S. 434-456, 1998. Herausgegeben von Elsevier Science Inc. 0891-5849/98 \$0.00 1 .00 Referenz FIG 1 Seite 435

Schützende Wirkungen:

- Antioxidant
- Hemmt Leukozyten- und Thrombozytenadhäsion
- Schutz gegenüber Toxizität und Peroxidation

Regulatorische Wirkungen:

- Vaskulärer Tonus
- Zell Adhäsion
- Vaskuläre Durchlässigkeit
- Neurotransmission
- Bronchialerweiterung
- Inflammation Regulierung
- Regulation Nierenfunktion

## Schädliche Wirkungen

- hemmt Enzymatische Funktion
- induziert DNA-Schäden
- induziert Lipidperoxidation
- erhöht Anfälligkeit für Strahlung, alkylierende Substanzen, toxische Metalle
- vermindert Speicher von Antioxidantien

Im Bereich der Mikrozirkulation spielen weitere gefäßerweiternde Substanzen eine entscheidende Rolle. Gefäßabschnitte in Arteriolen reagieren auf endotheliale Autacotide wie Angiotensin, Serotonin, Eicosanoide [2] und auf Agonisten wie Acetylcholin, Bradykinin oder Substanz P sowie auf transmurale Druckänderungen. Sie tun dies nicht als isolierte Einheiten, sondern in koordinierter Weise. Dies wird auf den Endothelium-derived- hyperpolarising- factor (EDHF) zurückgeführt [11]. EDHF hat eine Fernwirkung, da seine lokal ausgelöste Bildung auch eine gleichgerichtete Gefäßreaktion vor- und nachgelagert auslösen kann. Auf die calciumabhängige Aktivierung des Kalium-Effluxes durch EDHF folgt eine Hyperpolarisation mit Übertragung des Elektronentransfers innerhalb der Gefäßwand über die Gap Junctions und ohne Zeitverlust [15]. Die Übertragungsreaktion ist vergleichbar mit einem Fischschwarm, sehr schnell und synchronisiert [5]. Die Möglichkeiten der mikrotaktilen Stimulation im Vergleich zur Auslösung über Acetylcholin wurden experimentell getestet und bestätigt [5].

## Entzündung und Fibrose-Homöostase

**Alle aufeinanderfolgenden Reaktionsreihen hängen von der Integrität des Endothels ab und beinhalten das endotheliale Zytoskelett.** Da es sich um eine lebenswichtige Endothelfunktion handelt, kann der komplexe Entzündungsprozess auf jeder Ebene gestört werden.

Ebene gestört werden, so Suthahar [16]. Entsprechend seiner hohen Relevanz für das Thema unserer Arbeit stellen wir eine detailliertere Beschreibung vor, um zu zeigen, wie sensibel der gesamte Prozess, z.B. für mechanische Belastungen, ist:

Eine Entzündungsreaktion ist als physiologischer Abwehrmechanismus z.B. gegen Bakterien, Viren, Verletzungen unerlässlich. Point of no return ist die Diapedese von Leukozyten. Der weitere Verlauf führt im günstigen Fall zu einer Restitutio ad integrum, im ungünstigen zu einer chronischen Entzündung mit Fibrose, Fehlheilungen und möglichen Organschäden.

Wichtige Arbeiten zum Stand der Wissenschaft stammen von Ley et al. (2007) [17] und Serhan et al. (2007) [18], verwandte Arbeiten insbesondere von Nussbaum und Sperando (2011) [19] und [1,20]. Nach Ley [17] ist der geordnete Prozess in allen Phasen entscheidend für sein Ergebnis. Hier wird der ungestörte Verlauf dargestellt:

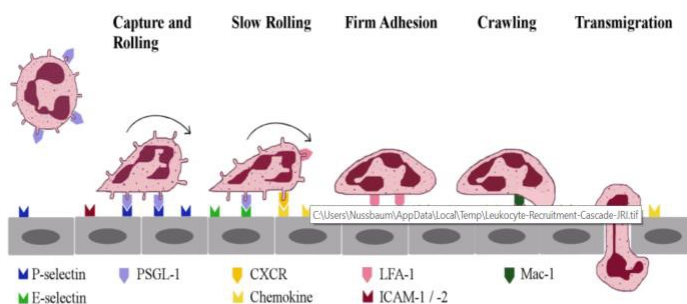
Die zirkulierenden Leukozyten bewegen sich passiv im Blutstrom. In den postkapillären Venolen führen lokale Veränderungen in der Nähe von Entzündungsherden in der Hämodynamik zu einer reduzierten Blutflussrate. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass Leukozyten mit den Endothelien in Kontakt kommen. Das Endothel befindet sich einige Stunden lang in einem aktivierten Zustand und exprimiert Adhäsionsmoleküle, die zur Bindung von Leukozyten führen. Das "langsame

Rollen" von Leukozyten wird auch durch ein anderes induzierbares endotheliales E-Selectin ermöglicht, das auf einer teilweisen Aktivierung von Integrinen auf den Leukozyten beruht [17] (vgl. Abb. 1). Das Aktin-Zytoskelett ist ebenfalls aktiv an diesem Prozess beteiligt. Weitere Chemokine, teils aus dem Endothel, teils aus dem Extrazellulärraum (ECR), aktivieren die enge Bindung und dann die amöboide Passage der Leukozyten in den ECR. Selektive Veränderungen der Permeabilität (Gate-Keeper-Funktion der Endothelzelle) ermöglichen es zellulären Komponenten wie Neutrophilen und Monozyten, aus dem intravaskulären Raum in den ECR zu gelangen. Weitere Details zu den Abläufen der Leukozytendiapedese sind in Standardwerken dargestellt [1,19]. Es besteht ein intensives Wechselspiel zwischen endothelial sezernierten Mediatoren (Zytokinen) und solchen der ECR [1,16]. Entzündungshemmende Signale wie Kortikosteron mildern den Schweregrad und begrenzen die Dauer der Frühphase [16].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Entzündungsprozess ein komplexes Zusammenspiel zwischen einem zeitlich und räumlich definierten Prozess der gegenseitigen Beeinflussung und Aktivierung von Faktoren des intra- und extravaskulären Raums ist. Im Zentrum des Prozesses steht die adäquate Gate-Keeper-Funktion eines Endothels im Integritätszustand. Nach der Diapedese der Leukozyten ist ein geordneter Prozess auf die Abwesenheit von erhöhtem oszillatorischem und oxidativem Stress angewiesen, um zu einer Restitutio ad integrum zu führen. Im anderen Fall kann eine Defektheilung durch eine Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung chronische Entzündung und Fibrose auftreten. In der klinischen Medizin spielen Verschiebungen zu einer chronischen Entzündung und die Verhinderung derselben eine große Rolle [15].

Abbildung 1

Zustände der Leukozytendiapedese: Einfangen und Einrollen, Langsames Einrollen, Feste Adhäsion, Krabbeln, Transmigration



Originalquelle [19] Nussbaum, C., Sperando, M. (2011): Innate immune cell recruitment

in the foetus and neonate. J Reproduction. Immunol 2011; 90(1):74-81. (IF 2.966). Seite 2 BILD 1

Mit Genehmigung

Abb. 1 Originalbeschreibung: Schematischer Überblick über die Leukozyten-Rekrutierungskaskade am Beispiel eines Neutrophilen, der eine postkapilläre Venole verlässt. Das Einfangen und Rollen wird durch die Interaktion von Selektinen mit PSGL-1 auf der Neutrophilenoberfläche vermittelt. Während des Rollens wird der Neutrophile durch Chemokine aktiviert, die auf dem entzündeten Endothel präsentiert werden, was zu einer festen Adhäsion durch Bindung neutrophiler

Integrine (LFA-1 und Mac-1) an endotheliale Adhäsionsmoleküle (z. B. ICAM-1 und -2) führt. Nach der festen Adhäsion breitet sich der Neutrophile aus und beginnt, auf der Suche nach einer geeigneten Stelle für die Transmigration entlang der Endothelauskleidung zu kriechen.

Die Standardwerke von Buckley et al. (2014) [21] und Serhan et al. (2007) [18] beschreiben die Abläufe nach der Leukozytendiapedese: Entsprechende "Checkpoints" und "Stoppsignale" verhindern das weitere Eindringen der Leukozyten. Lipoxine, Resolvine und Prostaglandine wirken in einem aktiven Pro-Resolving-Prozess. Dies ebnet den Weg für die Migration und Differenzierung von Monozyten zur Phagozytose, für die Normalisierung des Chemokin-Gradienten (der es den Leukozyten ermöglicht, sich der Apoptose zu unterziehen) und für den Austritt aus dem Gewebe über die ableitenden Lymphgefäße. Ein Versagen dieser Regulierungsmechanismen kann zu einem Zustand chronischer Entzündung führen, der kontinuierliche Gewebeschäden und eine fortschreitende Fibrose verursacht. Ein klassisches Beispiel ist die chronische Herzinsuffizienz durch "Remodeling" des Herzens [16].

Am **Herzen** modulieren immunkompetente Myofibroblasten und Faktoren des ECR aktiv die Entwicklung einer **zunächst perivaskulären und später progressiven Fibrose**. Ausgangspunkte können die Entwicklung einer Myokarditis in eine chronische Form, ein Zustand nach Myokardinfarkt und/oder eine chronische mechanische Druckbelastung des Herzens (systemischer Hochdruck oder pulmonale Hypertonie) sein. Die Folge ist die Zunahme der Diffusionsdistanz, die Abnahme der Kapillardichte, ein gestörtes elektrisches Leitungssystem mit Herzrhythmusstörungen, Störung der Angiogenese, was wiederum zu einer verschlechterten Substrat- und Sauerstoffversorgung mit einem sich selbst verstärkenden Prozess führt: ein Teufelskreis [16].

## Hämodynamische Kräfte

**Physiologisch wirken ständig physikalische Kräfte auf den Organismus ein, z. B. Schwerkraft, Druck, Scherspannung, Vibration** (und Schall). Die wichtigsten sind Tangentialkräfte (z.B. laminare Scherspannung) oder Dehnungskräfte (z.B. pulsatile Dehnung) aus dem Blut nach Mazzag et al. (2014) [22]. **Wie oben beschrieben, sind interne oszillierende Stressoren physiologisch durch die Gefäßgröße begrenzt, die ein kritischer Faktor für die Aufrechterhaltung lebenswichtiger Funktionen ist [3]. Die Regulierung mehrerer lebenswichtiger zellulärer Prozesse über Mechano-Transduktions- und Signalnetzwerke, einschließlich Wachstum, Differenzierung, Migration, Angiogenese und Apoptose, ist von wesentlicher Bedeutung [1,3].** Während der Morphogenese steuert Scherspannung die Bildung des Gefäßbaums nach Hahn und Schwartz (2009) [23]. Änderungen der Schubspannung bestimmen momentane vasomotorische Veränderungen, die auf einer "Schlag-zu-Schlag"-Basis [3] reguliert werden, um eine konstante laminare Spannung aufrechtzuerhalten und die Leitfähigkeits-Arterienfluss-Verteilungsfunktion zu optimieren. Gleichzeitig ist es wichtig, sich auf eine ausreichende NO-Freisetzung zu verlassen [3]. **Einen Überblick über die verschiedenen Wirkungen der Scherspannung gibt Abb. 2.**

## Abb. 2

Überblick über die verschiedenen Auswirkungen von laminarem und oszillatorischem Scherstress auf die Zellfunktion und Atherosklerose

Originalquelle [3] Fernandes CD, Araujo Thai's S, Laurindo FRM, Tanaka LY. Hämodynamische Kräfte im Endothelium. Mechano-transduction to Implications on Development of Atherosclerosis. In: ENDOTHELIUM UND KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN. Vaskuläre Biologie und klinische Syndrome. Herausgegeben von PROTASIO L. DA LUZ. PETER LIBBY ANTONIO C. P. CHAGAS. FRANCISCO R. M. LAURINDO. Herausgeber: Mica Haley. Sao Paulo. (2018) ISBN 978-0-12-812348-5 Cap. 7 BILD 7.3, S. 90. Mit Genehmigung

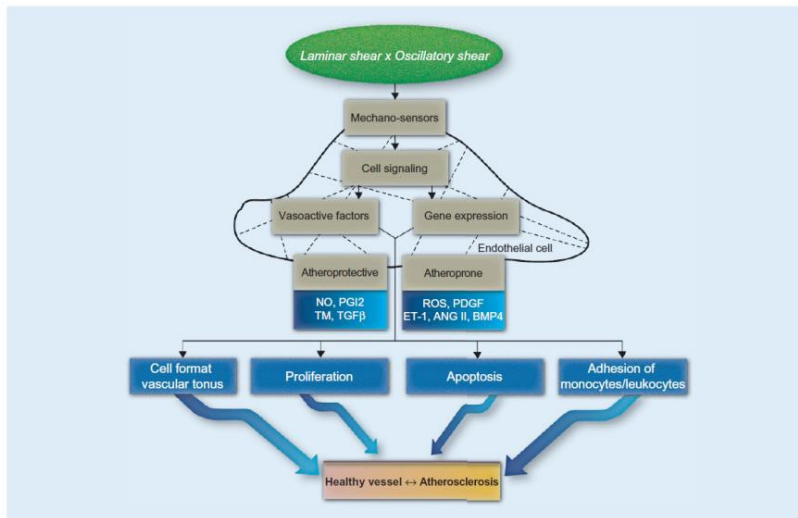


Abb. 2 Originalbeschreibung: Unterschiedliche Auswirkungen von laminarer und oszillatorischer Scherung auf Zellfunktion und Atherosklerose. Die gepunkteten Linien stellen das Zytoskelett der Endothelzellen dar. Laminare und oszillatorische Scherkräfte werden in Endothelzellen durch Mechanosensoren erkannt, und die Mechanosignale lösen Signalkaskaden aus, die die Produktion vasoaktiver Faktoren und das Gleichgewicht zwischen diesen Faktoren regulieren. Während die laminare Scherung die Produktion von atheroprotektiven Faktoren anregt, stimuliert die oszillatorische Scherung die Produktion von atherogenen Faktoren, und das Gleichgewicht dieser Faktoren bestimmt die Tendenz der Gefäße, gesund zu bleiben oder atherogene Plaques zu entwickeln. PGI2, Prostacyclin; TM, Thrombomodulin; TGFβ, Transforming Growth Factor beta; PDGF, Platelet-Derived Growth Factor; ET-1, Endothelin-1; BMP4, Bone Morphogenetic Protein 4. Adaptiert von Jo H, Song H, Mowbray A. Role of NADPH oxidases in disturbed flow- and BMP4-induced inflammation and atherosclerosis. Antioxid Redox Signal 2006;8:1609-19.

## Tensegrity-Struktur des endothelialen Zytoskeletts

**Die viskoelastische Struktur der endothelialen "Tensegrity"-Struktur bietet die Grundlage für die mechanische Übertragung von Kräften.** Der Begriff "Tensegrity" wurde von R. Buckminster Fuller (1975) [24], dem Architekten der geodätischen Kuppel, geprägt, bei der **diskontinuierlichen Kompression und kontinuierliche Spannung verwendet wurden, um die höchstmögliche Stabilität bei gleichzeitiger Leichtigkeit zu erreichen.** Zusätzliche Verankerungspunkte dienen der Übertragung mechanischer Kräfte auf die einzelnen Druck- und Zugelemente [25]. Die Äquivalente auf der Ebene der Endothelzellen sind die drei miteinander kommunizierenden Netzwerke von Proteinfilamenten und ihre Verankerungspunkte.

**Aktinfilamente als der elastische Teil** dienen der Aufrechterhaltung der Zellform, indem sie einen Ring unter der Zellmembran bilden [25] mit einem Kommunikationsnetzwerk zu Strömungssensoren (Mechanosensoren) und Membranfokaladhäsionspunkten (FAS) - den "Ankerpunkten im Tensegrity-Modell" - sowie den interzellulären Gap Junctions (CCAP) [25]. Nach Dudek et al. [26] sind über 80 Aktin-bindende Proteine entscheidend an der Erzeugung von Zugkräften beteiligt. Der Originalartikel



[25] gibt einen tieferen Einblick in dieses komplexe Thema. Als Reaktion auf kontraktile Stimuli bilden Aktin- und Myosinfilamente membrangebundene, parallel organisierte Einheiten, so genannte "Stressfasern", die das Gleiten von Myosin entlang der Aktinfilamente stimulieren. Dies führt zu einer Erhöhung der intrazellulären Spannung und damit zu einer Zellkontraktion nach Wang et al. (2009) [27] und Lee et al. (2003) [28]. Das Schließen und Öffnen der parazellulären Lücken als Reaktion auf Entzündungen, Ischämie und eindringende Substanzen (Gate-Keeper-Funktion) ist nach Patrick Belvitch et al. (2018) [29] essentiell. Aktinfilamente bilden auch die sogenannten Mikrovilli. Diese enthalten ein zentrales Bündel von Aktinfilamenten, das ebenfalls am Zytoskelett verankert ist. Mikrovilli finden sich in verschiedenen Organen (z. B. im Darm), wo sie resorptive Eigenschaften haben (vgl. Abb. 8 und 9).

**Mikrotubuli bilden das Kompressionselement** mit druckfesten Hohlstäben, bestehend aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tubulin [25]. Sie sind über Integrine (Transmembranproteine) mit dem ECR verbunden und unterstützen die zelluläre Struktur in Kommunikation mit Aktinfilamenten und Intermediärfilamenten sowie die Bildung von Spindeln für die Mitose.

### Mechanische Kraftübertragung durch "biophysikalische" Mechano-Transduktion

Die Beobachtung, dass viele Prozesse offensichtlich viel schneller ablaufen, als es der mechanochemische Weg über Genexpression und Proteinsynthese erlauben würde (nämlich mindestens einige Sekunden), führte zu einer intensiven Erforschung der "Tensegrity"-Struktur und zur Definition des "biophysikalischen Weges". **Dieser beruht auf direkten physikalischen Verbindungen zwischen spezifischen Mechano-Sensoren der Endotheloberfläche und Zytoskelett-Elementen. Er ermöglicht es den Zellen, mechanische Reize über große Entfernungen zu übertragen und - was sehr wichtig ist - eine räumlich heterogene Erregung, um Informationen in eine gewünschte Reaktion umzuwandeln** [27]. Entscheidende Arbeiten, die für unsere Arbeit von großer Bedeutung sind, sind die Untersuchungen zur Dynamik und Verteilung der Übertragung als Reaktion auf eine "verrauschte Strömung" von Bori Mazzag et al. 2010 [30] und Mazzag B, Gouget C, Hwan Y, Barakat AI 2014 [22]. Mit "verrauschter" Strömung meinen die Autoren eine "oszillierende oder turbulente Strömung unter Bedingungen mit zufälligen Schwankungen in den Strömungseigenschaften Druck und Geschwindigkeit", Zitat Mazzag, Barakat 2010 Seite 912 [30].

Vorläufer bei der Erforschung des "biophysikalischen Weges" waren Anfang der 2000er Jahre Wang et al. [8] und Davies et al. (2005) [31]. Bedeutende Arbeiten wurden in diesem Zusammenhang von Helmke et al. [32], Hsu, H.J., Lee, C.F, Locke, A. et al. (2010) [33]; Hwang, Y., Gouget, C.L.M und Barakat, A.I. (2012) [34] verfasst.

Um die Dynamik der Kraftübertragung über zytoskelettale Filamente besser zu verstehen, wurde eine Reihe von mathematischen Modellen entwickelt. Die Autoren Mazzag und Barakat geben in [22] einen Überblick (Möglichkeiten und Grenzen).

Das Temporal Network Model, wie es in (2010) [30] und (2014) [22] vorgestellt wurde, basiert auf einer viskoelastischen Struktur eines Tensegrity-Modells, um einen Einblick in die "verrauschte" Flussübertragung zu erhalten und zu definieren, welche Übertragungsstrukturen für "verrauschte" Flüsse empfindlich sind. Dieses Modell ist in Abb. 3 dargestellt.

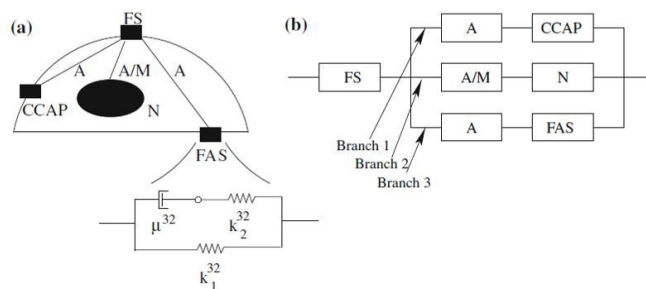
Abb. 3

a) Schematische Darstellung einer Endothelzelle, bestehend aus einem Strömungssensor (FS), Zytoskelett-Elementen

Aktinfilament (A) oder Mikrotubuli (B) und den Verbindungen (N), (CCAP), (FAS)

b) Mathematische Darstellung

Originalquelle [22,30]: Temporal Network Model FIG 1 Bori Mazzag, Cecile L.M. Gouget, Yongyun Hwang und Abdul I. Barakat (2014) [22] Cap. 5. Seite 98 [30] Mechanische Kraftübertragung über das Zytoskelett in vaskulären Endothelzellen. In Endothelial Cytoskeleton. Herausgeber Juan A. Rosado und Pedro C. Redondo Abteilung für Physiologie, Universität von Extremadura Cáceres, Spanien. Mit Genehmigung



**Die Ergebnisse zeigen, dass die Amplitude der Oszillationen von Lärm stärker beantwortet wird als ihre Dauer.**

Eine weitere wichtige Implikation ist, dass FAS (Focal adhesion points - gleichwertige Verankerungspunkte zu ECR) aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit gegenüber Lärm erstklassige Kandidaten sind, um als zelluläre "Lärm-Detektoren" zu fungieren [30].

Eine zusammenfassende Bewertung folgt in Mazzag 2014 [22] mit Weiterentwicklungen von Modellen, z.B. für die räumliche

Verteilung mechanischer Kräfte während der Übertragung, wie dem Spatial temporal network Model; laut den Autoren [22] gab es wichtige Beiträge aus den Originalartikeln von [34] und Mazzag und Barakat (2011) sowie Mazzag et al. (2003).

Zusammengefasst liefern die Ergebnisse die starke Frequenzabhängigkeit der Kraftübertragung mit Definition eines Schwellenwertes für Aktinfilamente (sinnvoller) und Mikrotubuli.

Ein weiteres Thema für die Autoren war das Sättigungsverhalten, wenn das Signal anhält und eine Erklärung, warum die natürlichen Frequenzen, die von Organen des Organismus selbst erzeugt

werden, nicht zu einer langen Ausbreitung der Übertragung führen. Wir zitieren die Autoren Mazzag und Barakat 2014 S.107 [22]:

"Bei oszillierendem Antrieb zeigt die verformungsbedingte Kraft wie bei konstantem Antrieb eine anfängliche Veränderung, bevor sie schließlich in einen zeitperiodischen stationären Zustand übergeht. Wichtig ist, dass die Sättigungsamplitude der verformungsbedingten Spannung im Kern stark von der Antriebsfrequenz abhängt. Die Abbildungen 3D und E veranschaulichen die Sättigungsamplitude der verformungsbedingten Spannung im Kern als eine

Funktion der Triebfrequenz für die transversale bzw. axiale Triebkraft. Sowohl in axialer als auch in transversaler Richtung wird ein niederfrequenter ( $<0,1$  Hz) mechanischer Reiz ohne Amplitudenabfall auf den Kern übertragen, während ein hochfrequenter mechanischer Reiz einen deutlichen Amplitudenabfall erfährt. Dies deutet darauf hin, dass einzelne Spannungsfasern als Tiefpassfilter für mechanische Reize fungieren. Interessanterweise weist die transversale Bewegung eine viel breitere Filterbreite auf als die axiale Bewegung: die Filterbreite für die transversale Bewegung reicht bis  $f \sim 1000$  Hz, während die für die axiale Bewegung nur bis  $f \sim 1$  Hz reicht" [...] " (Anmerkung: Zitat kursiv).

Zweites wichtiges Zitat Seite 101 [22]:

**"Wie bereits beschrieben, wurde berichtet, dass oszillierende Strömungen eine Dysfunktion der EC induzieren und mit der Entwicklung früher atherosklerotischer Läsionen korrelieren.** Daher untersuchten wir auch die Reaktion der einfachen Netzwerke auf die oszillierende Strömung untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Spitzenverformung (definiert als die größte Verformung innerhalb einer Periode nach Erreichen des asymptotischen zeitperiodischen Verhaltens) **jeder der Strukturen im Netzwerk (Mechanosensor, Aktinspannungsfasern, Mikrotubuli und Zellkern) stark frequenzabhängig ist. Bei ausreichend niedrigen Schallfrequenzen entsprechen die Spitzenverformungen denen bei konstanter Belastung;** oberhalb einer Schwellenfrequenz nehmen die Spitzenverformungen jedoch deutlich ab. Die Analyse zeigte, **dass diese Schwellenfrequenz im Bereich von  $10^{-5}$ - $10^{-4}$  Hz für Mikrotubuli und  $10^{-3}$ - $10^{-2}$  Hz für Aktin-Spannungsfasern liegt, was darauf hindeutet, dass Aktinfasern Kraft über einen größeren Frequenzbereich effektiv übertragen können.**" [...] " [Anmerkungen: kursive Buchstaben von mir]

Experimentelle Untersuchungen von Na et al. (2008) [35] verglichen experimentell die Geschwindigkeit der Mechano-transduktion über den biophysikalischen und über den mechano-chemischen Weg (Wachstumsfaktor und Genexpression). Die Autoren verwendeten vergleichbare physikalische Expositionen für Infraschall (0,3 Hz), Dauer 30 s, Schalldruck 1,8 Pa (Studien mit 1,8 Pa bis zu etwa 20 Pa). Die wichtigsten Ergebnisse waren die Bestätigung, dass die Geschwindigkeit 40 Mal schneller war als bei mechanisch-chemischen Mitteln (was die obigen Ergebnisse bestätigt), nämlich 300 ms (Millisekunden). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die "Stress-induzierte Src-Aktivierung von der Integrin-Aktivierung, der Substratsteifigkeit, der Vorspannung und der F-Actin-Integrität abhängt" [35], Zitat aus Na et al. Anmerkungen: in kursiver Schrift (von mir) [35].

## Die Mechano-Sensoren der Endothelzelle

Nach [3] ist das Zytoskelett selbst ein Mechano-Sensor. Auf der dem Gefäß zugewandten Seite (luminal) sind Mechanosensoren insbesondere die Glykokalyx, Integrine, Zell-Zell-Verbindungen (CCAP), Caveolae, Lipid Rafts, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und Ionenkanäle. Sie werden je nach

ihrer Lage durch Scherstress aktiviert [3, [Abb. 4]. Nach Ansicht des Autors [3] werden endotheliale Mechanosensoren durch Scherstress in ihrer Mikroumgebung verändert und können in dieser Neubildung intrazelluläre Signalwege aktivieren. Die Fluidität von Mikrodomänen in der Plasmamembran wird verändert [3]. Dies führt nach [3] zu einer räumlichen Umordnung verschiedener Proteine und damit zur Aktivierung von Signalwegen. Die Übertragung von Kräften erfolgt über die drei miteinander kommunizierenden Netzwerke des Zytoskeletts auf den basalen Bereich des Zytoskeletts (z.B. Integrine) [3, 22, 30].

Einer der wichtigsten Mechano-Sensoren ist die Glykokalyx [1, 3, Abb. 4]. Bei kritisch kranken Patienten korreliert das Ausmaß der Schädigung der Glykokalyx (sog. Shedding) mit dem Schweregrad der Erkrankung und der Sterblichkeit [1, 36, 37].

Die bisher identifizierten Mechano-Sensoren sind in Abb. 4 dargestellt (Stand 2019).

Abb. 4.

Mechano-Sensoren der Endothelzelle ( Stand 2019)

Originalquelle [3] Fernandes CD, Araujo Thar's S, Laurindo FRM, Tanaka LY. Hemodynamic Forces in the

Endothelium. Mechanotransduction to Implications of Development of Atherosclerosis. In: ENDOTHELIUM

UND KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN. Vaskuläre Biologie und klinische Syndrome. Herausgegeben von PROTASIO L.

DA LUZ.PETER LIBBY ANTONIO C. P. CHAGAS. FRANCISCO R. M. LAURINDO. Herausgeber: Mica Haley. Sao Paolo (2018) ISBN 978-0-12-812348-5 . Cap. 7 FIG 7.2, S. 89 . Mit Genehmigung

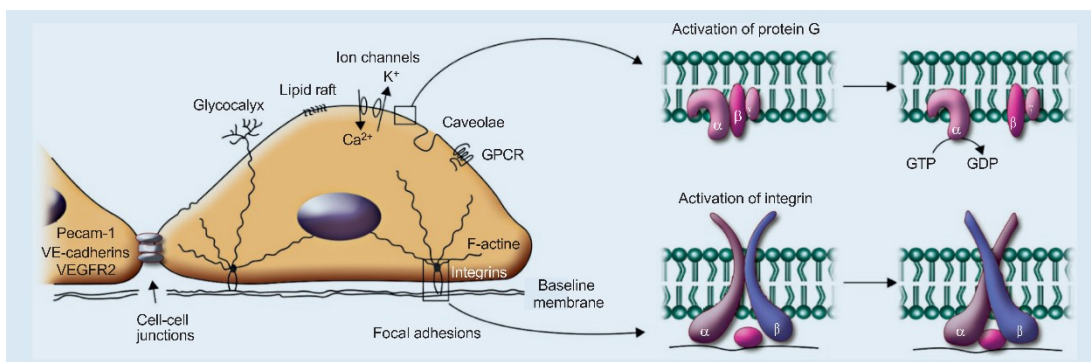


Abb. 4 Originalbeschreibung: Mechanosensoren in Endothelzellen. Lage der Mechanosensoren wie Zytoskelett, Integrine, Zell-Zell-Verbindungen, Caveolae, Lipid Rafts, Zelloberflächen-Glykokalyx, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) und Ionenkanäle. Während die Mechanosensoren in der apikalen Region (luminal) direkt durch Scherspannung aktiviert werden (z. B. G-Proteine), ist das Zytoskelett (dargestellt durch Aktinfasern, F-Aktin) für die Übertragung von Kräften auf die Mechanosensoren in der basalen Region der Endothelzellen (z. B. Integrine) verantwortlich. Die Aktivierung des G-Proteins erfolgt aufgrund lokaler Veränderungen der Fluidität der Plasmamembran, also direkt aufgrund von Scherkräften und unabhängig von einem Agonisten, wodurch die Hydrolyse von GTP zu GDP ausgelöst wird. Andererseits ändert sich die Struktur mechanosensibler Integrine von inaktiv zu aktiv, wenn sie einer Scherbelastung ausgesetzt werden, was

möglicherweise auf die Übertragung der mechanischen Kraft auf das Zytoskelett zurückzuführen ist. In aktiver Konformation haben Integrine eine höhere Affinität zu kognitiven Proteinen in der extrazellulären Matrix.

## PIEZO-1-Kanäle

Weitere kürzlich definierte **endotheliale Mechanosensoren, die PIEZO-1-Kanäle, sind durch die Druck- und Vibrationsrezeptoren in allen Gefäßen eindeutig als sensorisches System der inneren Organe etabliert worden.** Aufgrund der großen Bedeutung ihrer Aufschlüsselung erhielt Ardem Patapoutian den Nobelpreis für Medizin 2021. Nach Rode et al. (2017) [38] ist Piezo-1 für strömungsempfindliche, nicht-inaktivierende, nicht-selektive kationische Kanäle verantwortlich, die das Membranpotential depolarisieren:  $\text{Ca}^{2+}$ -permeable Piezo-1-Kanäle werden durch physikalische Kraft auf die Zellmembran aktiviert (vgl. Abb. 5). PIEZO-1 nehmen die körperliche Aktivität des gesamten Körpers wahr, um die kardiovaskuläre Homöostase wiederherzustellen und die Leistung zu steigern. Sie sind entscheidend für die Lymphogenese und -homöostase und sind wichtige Mechanosensoren für Scherkräfte [39]. **PIEZO-Kanäle sind in allen mehrzelligen Organismen von entscheidender Bedeutung, d.h. auch in wirbellosen Tieren wie Fliegen und Wirbeltieren (Fischen) [40].** Eine schematische Darstellung eines eingebetteten PIEZO-1-Kanals ist in Abb. 5 zu sehen.

Abb. 5 Schematische Darstellung eines PIEZO-1-Kanals

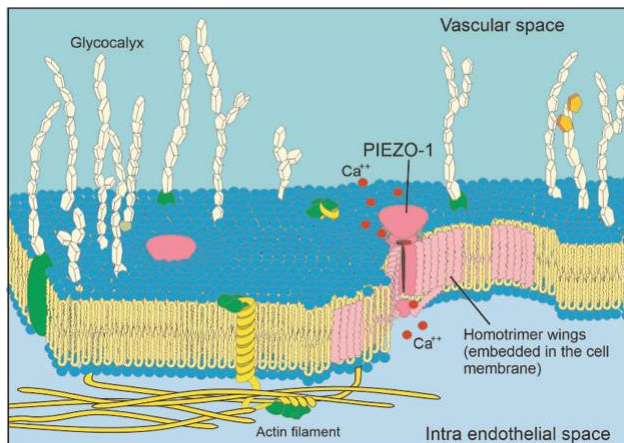


BILD 5 Schematische Darstellung eines in die Endothelzellmembran eingebetteten PIEZO-1-Kanals mit ausgelöstem  $\text{Ca}^{2+}$ -Zufluss. Der Aktinring (intra-endothelial) ist angedeutet. Die Flügel werden durch mechanische Kräfte an der Membran bewegt und geben den Kanal in einer Öffnungsbewegung frei. Blau/gelb: endotheliale Biomembran mit Lipiddoppelschichtstruktur

## 2 Lärm, Schall und Infraschall

In der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) (2010), die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegeben wird, ist "Lärmbelastung" (Position W42) unter der Überschrift "Einwirkung unbelebter mechanischer Kräfte" aufgeführt

(Positionen W20-W49) aufgeführt [41]. Tatsächlich wirken luftgetragene, sich ausbreitende Druckwellen (d. h. Schall) als äußere mechanische Kräfte auf das viskoelastische Gewebe biologischer Organismen ein.

In der neueren ICD-11 (2020) wurden zusätzliche Erweiterungs-codes (Abschnitt X) eingeführt, und "Lärmbelastung" (Position XE7Y1) fällt nun unter die Kategorien "Externe Ursachen/Exposition gegenüber anderen Mechanismen"[42]. Der Zustand "Schwindel durch Infraschall" (Position T75.2 in der ICD-10) unter der Überschrift "Auswirkungen von Vibrationen" fällt jetzt in die Kategorie "Andere spezifizierte Auswirkungen von Vibrationen" (Position NF08.2Y).

**Infraschall ist definiert als Schall mit einer Frequenz unter 20 Hz.** Niederfrequenter Lärm (IFLN) - nicht eindeutig definiert -nach DIN 45680 wird die Grenze bei 125 Hz gezogen. Je niedriger die Frequenz, desto größer die Wellenlänge. Infraschall kann nur geringfügig gedämpft werden, wird bei der Ausbreitung durch die Atmosphäre sowie durch Dächer und Wände weniger stark gedämpft als das Audiospektrum. Beispielsweise beträgt die Schallausbreitung in der Luft bei einer Wellenlänge von 0,1 Hz etwa 3,3 km (Normzustand 20 Grad Celsius), die von 1000 Hz etwa 34 mm. Infraschall wird durch schwere bewegte Massen sowie durch Resonanzphänomene/Vibrationen erzeugt. Die Exposition gegenüber Infraschall kann beruflich oder privat bedingt sein und von natürlichen (z. B. Erdbeben) oder technischen Quellen (Züge, Flugzeuge, berufliche oder private Quellen) ausgehen. **Die Emittenten unterscheiden sich in Frequenz, Schalldruck P (Pa), Zeit/Wirkungsprofil (Impulsivität) und Dauer. Mit zunehmender Anzahl und Größe von Windkraftrotoren nehmen daher die Beschwerden besonders zu [43]. Je größer der Rotor ist, desto niedriger ist die emittierte Frequenz.** Der Infraschall von WKA liegt nach [44, 45] mittlerweile mit großen Anteilen im Bereich von 0,1 bis 10 Hz. Die Infraschallabstrahlung ist impulsartig im Wirkungs-/Zeitprofil nach Roos W, Vahl, CF (2021) [45] und Vanderkooy [46], wie in Abb. 6 dargestellt.

Abb. 6

Extrahierter Infraschallimpuls einer Windkraftanlage, der das Verhältnis zwischen Schalldruck (P) und Zeit (s) zeigt

Originalquelle [46] entsprechend Abb. 7 Vanderkooy1 J, Mann2, R Measuring Wind Turbine Coherent Infrasound Department of Physics and Astronomy 1, Department of Computer Science 2 University of Waterloo, Waterloo, ON, Canada, N2L3G1 jv@uwaterloo.ca, mann2@uwaterloo.ca Date posted: 2 October, 2014. Mit Genehmigung

Tot SPL 89.4dBZ G-wtd 71.6dBG Coh 66.7dBZ

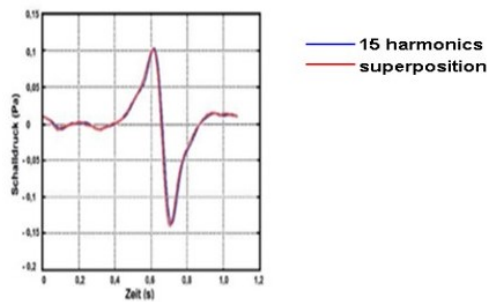


Abb. 6 Ein Infraschallimpuls, der aus der Emission einer Windkraftanlage extrahiert wurde. Die in der Nähe einer Windkraftanlage messbaren Schalldruckschwankungen enthalten in der Regel Rauschen, d. h. unregelmäßige Schallereignisse unterschiedlichen Ursprungs. Das Rauschen kann entfernt werden, indem der Schalldruck über eine große Anzahl von Mastdurchgängen (hier 4100) gemittelt wird, wodurch ihr gemeinsames Element (rote Linie) sichtbar wird. Die auf diese Weise aus der Zeitsequenz visualisierte rote Spitze fällt mit der blauen Spitze zusammen, die den Grundimpuls zeigt, wie er im Frequenzbereich aus 15 (sehr scharfen) harmonischen Linien durch Fourier-Analyse rekonstruiert wurde. Das Ergebnis ist die kohärente Grundschwingungsspitze dieser Turbine mit einer Frequenz von 0,9 Hz, was einer Zeit von 1,08 Sekunden pro Schaufeldurchgang entspricht.

Die physikalischen Gesetze der Wellentheorie gelten für die Ausbreitung von Schall, z.B. als Longitudinal- oder Transversalwelle und mit unterschiedlichen Ausbreitungsgeschwindigkeiten (in flüssigen Medien etwa dreimal so schnell wie in Gas). **Das Ausbreitungsverhalten hängt von den verschiedenen elastischen Medien ab, ob flüssig, gasförmig, fest oder ein Gemisch davon; das gleiche gilt für den viskoelastischen Organismus. Da Schall eine mechanische Welle ist, kann die Ausbreitung gebrochen, reflektiert, gestört und übertragen werden [47]. Der Schalldruckpegel (SPL), gemessen in dB, gilt nur für die Luftübertragung, dabei dB(A) nur für den hörbaren Teil innerhalb des hörbaren Bereichs. Die Ausbreitung einer Welle ist ein Transport von Energie, aber kein Transport von Material. Bei der Ausbreitung werden Teilchen in Schwingung versetzt. Außerdem sind in Innenräumen von Gebäuden Interferenzen von Luftschalldruck und Körperschall möglich, die ebenfalls zu relevanten Verstärkungen oder Abschwächungen des gesamten einwirkenden Schalls führen können [48].**

### 3 Die Hypothese/Theorie

Der Unterschied zum bisherigen Denken

Die **vorhandenen epidemiologischen Studien betrachten fast ausschließlich das Hör--Gleichgewichtsorgan bzw. die Beteiligung einzelner Hirnstrukturen [49] als Organe, die durch Lärmbelastung im niederfrequenten Bereich beeinträchtigt werden können.** Im Vergleich zu elektromagnetischen Feldern wird allgemein akzeptiert, dass die Auswirkungen auf den Organismus nicht von einer Wahrnehmung abhängen. Warum nicht auch hier? Diese Frage wurde bereits im Jahr 2007 gestellt[50]. Viele gesundheitliche Störungen oder manifeste klinische Symptome können nicht mit rein audio-vestibulären Einflüssen erklärt werden. Seit etwa 2015 sind dem Autor weltweit viele Beschwerden durch die Wohnsituation aufgefallen. **Sie korrespondieren mit funktionellen Mikrozirkulationsstörungen im Sinne einer verminderten und unkoordinierten NO-Bioverfügbarkeit.**

**Dies sind z.B. Schwindel, Schulleistungsstörung, Müdigkeit, Tinnitus, Muskelschwäche und Kopfschmerzen als Zeichen einer gestörten und unzureichenden Versorgung mit Nährstoffen und O<sub>2</sub>. Bei chronischer Belastung treten Symptome wie erhöhter Blutdruck, Herzrhythmusstörungen, Atemstörungen, Immundefekte, spät auftretende Epilepsie auf [50].** In einem zweiten Schritt wurde eine Arbeitshypothese entwickelt, die die Voraussetzungen für eine direkte Stressorwirkung sowohl auf der Ebene der Endothelzellen als auch auf der technischen Seite prüft. Die bisher vorliegenden Ergebnisse aus epidemiologischen Studien, experimentellen und tierexperimentellen Studien wurden in die Überlegungen einbezogen.

In einem dritten Schritt wurde die **aktuell verfügbare Literatur zur molekularen Endothelphysiologie und -pathophysiologie im Hinblick auf die Möglichkeit der mechanischen Übertragung mechanischer Kräfte, ausgehend von einem extern wirkenden Stressor, gesichtet.** Die Identifizierung von PIEZO-1-Kanälen 2021 als wichtige Mechano-Sensoren für Schall und Vibration stärkte die Evidenz für unsere Hypothese. Umfangreiche Literatur zu pathohistologischen Befunden bei beruflicher Infraschallbelastung aus den 1980er Jahren [50], später aus den 2000er Jahren zur Belastung von Anwohnern durch Windkraftanlagen [51] und die Neubewertung dieser Befunde wurden einbezogen.

**Aufgrund des audio-akustischen Ansatzes wurden die veränderten Bedingungen für die Schallausbreitung im viskoelastischen Organismus in der Vergangenheit nicht berücksichtigt. Das tun wir jetzt. Aus dem gleichen Grund wird die so genannte Wahrnehmungsschwelle irrelevant, da sich diese nur auf den hörbaren Schall und die Luftübertragung bezieht.**

Anmerkung des Autors: dies zur Wahrnehmung und Wirkung.

Die Hypothese stützt sich auf den Nachweis für:

- Lärm ist eine mechanische Kraft und unterliegt daher physikalischen Gesetzen
- Die Existenz zahlreicher Mechano-Sensoren für Schall und Vibration auf der Membran/Endothel-Ebene mit neu identifizierten, insbesondere endothelialen PIEZO-1-Kanälen, ist Stand der Wissenschaft
- Die mechanische Übertragung mechanischer Kräfte ist für viele lebenswichtige vaskuläre Regulierungen entscheidend
- Die mechanische Übertragung von Kräften über die Strukturen des endothelialen Zytoskeletts ist Stand der Wissenschaft
- Nachgewiesene mikrotaktile Erregbarkeit von Endothelzellen mit sich schnell ausbreitender Weiterleitung nach oben und unten

Unsere Hypothese

- **Lärm, wenn er auf Organismen einwirkt, ist unter bestimmten Bedingungen in Bezug auf Frequenz, Schalldruck, Wirkungs-/Zeitprofil ,Profil, Dauer, in der Lage, die physiologische laminare Strömungssituation im Kapillarbett im Sinne einer oszillierenden Umgebung zu verändern. In diesem Fall kann die Übergang der mechanischen Kräfte unkontrolliert erfolgen**
- **In der Folge könnten die vasomotorischen Funktionen und insbesondere die Vasomotion gestört werden**
- **Die zu erwartenden Auswirkungen chronischer Belastungen könnten zu einer chronisch unzureichenden Nährstoffversorgung und damit zu einer Verschiebung von Gleichgewichten**



## zu Ungleichgewichten führen, insbesondere für die Redoxsysteme und für die Reaktionen auf Entzündungsprozesse

### 4 Bewertung der Hypothese

Die erste Grundbedingung, die für unsere Hypothese gilt, ist die Frage, ob die Exposition gegenüber "Lärm" - im Sinne eines oszillierenden Stressors - seinerseits ein Schwingungsfeld im Kapillarbett verursacht.

#### Positive Unterstützung der Evidenz

Die Evidenz dafür wird gestützt durch die **Ansprechbarkeit endothelialer Mechanosensoren auf äußere Einflüsse wie Schwerkraft, Druck, Schwellung, Lärm [1,3,22,30] sowie die mikrotaktile Erregbarkeit von Endothelzellen [5]**. Es gibt auch Hinweise darauf, dass Infraschall mit dem Zellstoffwechsel interagiert und zu perivaskulärer Fibrose in Infraschall induziert koronare perivaskuläre Fibrose bei Ratten nach Lousinha (2018) [52]. Ähnliche Befunde werden in [53,54,55] vorgestellt. Empirische Daten in experimentellen Studien zeigen klare Hinweise darauf, dass die Exposition mit IFLN zu einem ROS-Anstieg führt [56]. Positive Hinweise liefert auch die Studie von Chaban et al. [57] und sehr bemerkenswert ist der direkte Zelleffekt, der in *Effect of infrasound on the growth of colorectal carcinoma in mouse* [58] gezeigt wird. In der klinischen Medizin gibt es derzeit Überlegungen über den möglichen Nutzen von Infraschall bei der Therapie des menschlichen Kolonkarzinoms. Hohe Evidenz für eine direkte Zell- und Membranwirkung sind die Ergebnisse des Reviews von Roos, W und Vahl, CF (2021) [45], die sich auf die Evidenz für eine Interaktion von zellulären Strukturen - bzw. sensiblen Membranstrukturen - in einer Stressreaktion konzentrieren. Eine mögliche Störung der Mikrozirkulation wird diskutiert. Eine positive Bewertung in diese Richtung ist auch die Metanalyse Dumbrille, A et al. (2021) [59]: Diese Auswertung ergibt die Kausalität von gesundheitsschädlichen Wirkungen (ADH's) und dem Stressor in allen "Bradford Hill Kriterien". Berichtet wurden schädliche Auswirkungen auf Tiere, die nicht nur Stressreaktionen, sondern auch negative Auswirkungen auf Fruchtbarkeit, Entwicklung und Reproduktion zeigten [60]. In Bezug auf das Bradford-Hill-Kriterium Dosis-Wirkung zeigten Analysen eine nachweisbare Verschlechterung der geistigen Leistungsfähigkeit von Anwohnern, die innerhalb eines Radius von 1,4 km um die Windkraftanlage(n) leben, gegenüber denen, die außerhalb dieses Radius wohnen [61]. Vermehrte Beschwerden traten auf, wenn sich die Frequenzen tieferen Frequenzen näherten (im genannten Beispiel 0,2 Hz) [62].

Positive Belege für das häufige Auftreten von Vorhofflimmern finden sich in der "*nurse cohort study*" [63]. Meine Aussage hier: Die Entwicklung von Vorhofflimmern bei fehlender Hypoxämie korrespondiert mit strukturellen Veränderungen und damit Bedingungen für Störungen der Elektromechanik.

#### Neubewertung der pathohistologischen Befunde

Untersuchungen [50] zur Symptomatik von beruflich mit IFLN konfrontierten Gruppen in den 1980er Jahren zeigten eine Wandverdickung der Gefäße. Den Autoren zufolge zeigten Tierstudien eine abnormale Menge an Fibrose/Kollagen in Trachea, Lunge und Pleura; beschädigte (abgescherte)

tracheale und bronchiale Zilien; verschmolzene Aktin-basierte Mikrovilli von trachealen und bronchialen Bürstenzellen. Eine Verdickung der Herzbeutelwand wurde bei beruflich ILFN-exponierten Personen [50] und bei Personen, die in der Nähe von großen Binnenschiffahrtsanlagen leben [51] ], als spezifische Veränderung beobachtet. Abb. 7 zeigt die Verdickung der Herzbeutelwand bei chronisch beruflich exponierten Personen in den achtziger Jahren (so genanntes Vibroakustisches Syndrom "VAD-Syndrom") im Vergleich zu Nicht-Exponierten.

#### Abbildung 7

Perikardwand bei exponierten und nicht-exponierten Personen 1) exponiert (Lichtmikroskopie) 2) nicht-exponiert (SEM) und 3) exponiert (SEM)

[50] Alves-Pereira M., Branco C. (2007) Vibroakustische Krankheit: biologische Wirkungen von Infraschall und tieffrequentem Lärm erklärt durch zelluläre Mechanotransduktion <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079610706000927>. Seite 11 ABBILDUNG 2. Mit Genehmigung

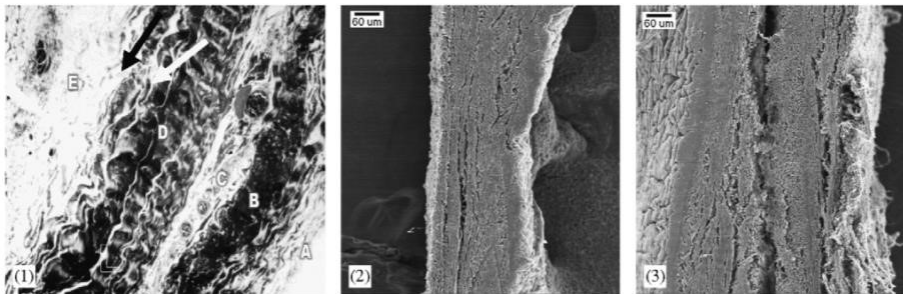


Abb. 7 Originalbeschreibung: Lichtmikroskopie (100×)-VAD-Patientenperikard, mit Perikardsack auf der rechten Seite. Fünf (statt der normalen drei) Schichten sind erkennbar: (A) Mesothel, (B) interne Fibrosa, (C) lockeres Gewebe, (D) externe Fibrosa und (E) Epiperikard. Das lockere Gewebe ist reich an Gefäßen. In keiner der fünf Schichten wurde eine entzündliche Zellularität festgestellt. In beiden Faserschichten sind wellenförmige Kollagenbündel sichtbar, allerdings ist die Wellenlänge der Fasern in Schicht B (interne Fibrosa) kleiner als in Schicht D (externe Fibrosa). Die erhöhte Anzahl von Kollagenbündeln in wellenförmiger, akkordeonartiger Anordnung, mit unterschiedlichen Ausrichtungen zueinander und mit mehr als einer elastischen Faser, die die Bündel in scheinbar senkrechten Winkeln begleitet (durch Elektronenmikroskopie gesehen, nicht gezeigt), scheint auf eine pneumatische Struktur hinzudeuten, die dazu bestimmt ist, ungewöhnlich große äußere Kräfte zu absorbieren. Diese funktionelle Anordnung erklärt auch, warum trotz der verdickten Perikardwände keine diastolische Dysfunktion vorliegt.

(2) SEM des Herzbeutels eines Patienten ohne VAD. Es sind drei normale Schichten zu erkennen: Mesothel (weißer Pfeil), Fibrosa (schwarzer Pfeil) und Epiperikard.

(3) SEM des Herzbeutels eines VAD-Patienten. Die Fibrosa hat sich in zwei Hälften gespalten (Pfeile), die eine neu gebildete Schicht aus lockerem Gewebe (L) umschließen. Beachten Sie, dass der Maßstab in (2) und (3) derselbe ist. Die gewellte Form der Kollagenbündel ist eine mechanisch energieeffiziente Methode zur Bewältigung der Bewegung, die die Fibrosa ständig ausführen muss, um dem Rhythmus des Herzzyklus zu folgen. Ähnlich wie bei einer Ziehharmonika dehnen sich die Kollagenbündel in der Diastole und ziehen sich in der Systole zusammen. Während einer plötzlichen und heftigen Tachykardie (wie sie bei VAD-Patienten häufig vorkommt) kann sich dieser Rhythmus jedoch stark beschleunigen (bis zu 200 Schläge pro Minute in wenigen Sekunden), und die mechanische Belastung der MC-Monolage kann ihre strukturelle Integrität gefährden. Eine der Funktionen der lockeren Gewebeschicht muss sicherlich die Blut- und Nährstoffversorgung dieses viel größeren Organs sein.

Anmerkungen: Ultrastrukturaufnahmen, aufgenommen mit dem Rasterelektronenmikroskop (SEM) und dem Transmissionselektronenmikroskop (TEM)

Abb. 8 zeigt ein nicht exponiertes Bronchialepithel einer Ratte im Vergleich zu einem exponierten Epithel in Abb. 9. Die Abbildungen zeigen die Veränderungen an den Mikrovilli (Aktin) vor und nach der Exposition. Die Interpretation dieser Befunde deutet auf eine Verschiebung der Homöostase des Redoxsystems hin zu chronischer Entzündung und Fibrose hin.

#### Abbildung 8

Ungeschädigte Mikrovilli im Bronchialepithel einer Ratte

[50] Alves-Pereira M., Branco C. Vibroacoustic disease: biological effects of infrasound and low-frequency noise explained by mechanotransduction cellular signaling. Fortschritte in Biophysik und Molekularbiologie. Band 93, Ausgaben 1-3, Januar-April 2007, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079610706000927> Seiten in BILD 7 und BILD 8.

Mit Genehmigung

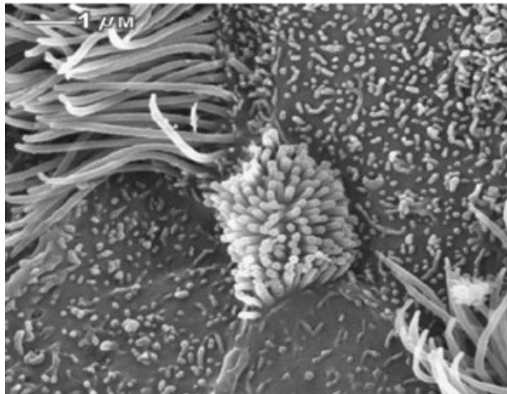


Abb. 8 Originalbeschreibung (SEM) Nicht exponiertes Bronchialepithel. Das BC in der Mitte des Bildes weist ein Büschel von Mikrovilli auf, die einzeln identifizierbar und gleichmäßig verteilt sind und nach oben in die Atemwege einsprossen. Um das BC herum befinden sich SC mit Mikrovilli unterschiedlicher Größe. Auch Zilienbüschel mit Bläschen sind sichtbar. Es sind keine geschorenen, struppigen oder verwelkten Zilien sichtbar (SEM). Es sind keine Ödeme vorhanden. BC (Bürstenzellen), SC (sekretorische Zellen)

#### Abb. 9

Bronchialepithel der Ratte, exponiert bei 2160 h kontinuierlicher IFLN

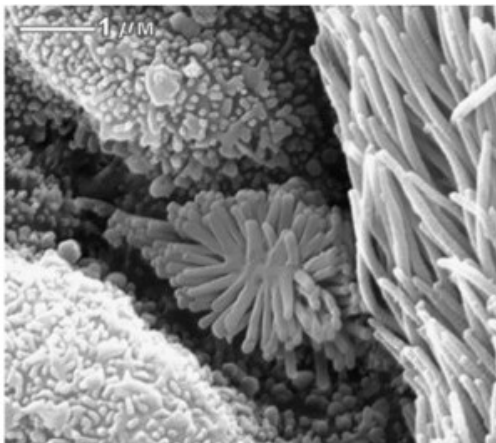


Abb. 9 Originalbeschreibung (SEM) Bronchialepithel der Ratte, das 2160 Stunden lang kontinuierlich mit ILFN behandelt wurde. In der Mitte des Bildes befindet sich ein BC. Seine Mikrovilli sprossen nicht nach oben, sondern sind verschmolzen und bilden eine zentrale Einbuchtung, die sich nach außen auszubreiten scheint. Die prominenten SC, die das BC umgeben, sind geschwollen und bilden tiefe Täler an den interzellulären Übergängen. Die Mikrovilli der SC sind sehr unregelmäßig. Zilienbläschen sind sichtbar. Ultrastrukturaufnahmen, aufgenommen mit dem Rasterelektronenmikroskop (SEM) und dem Transmissionselektronenmikroskop (TEM). BC (Bürstenzellen), SC (sekretorische Zellen)

Möglicherweise negative Unterstützung für den Nachweis:

Die Wahl der Schalldruckpegel (SPL) in dB in experimentellen Studien ist oft höher als von industriellen Windenergieanlagen erwartet.

Einwand:

a) SPL in dB(A) kann nur Luftschall abbilden (vgl. Kap. 2).

b) Der Effekt des Dauertropfens beim Wohnen in der Nähe von Emissionen muss als starker Faktor berücksichtigt werden [64], die Expositionszeit kann in der Realität (auch für empfindliche Gruppen) oft 24/7 Stunden/Tag betragen. Im Gegensatz dazu ist die Expositionzeit in tierexperimentellen Studien aus praktischen Gründen begrenzt. Ähnliches gilt für die höheren Schalldrücke im Rahmen der beruflichen Exposition: Hier sind die Expositionszeiten begrenzt; empfindliche Gruppen haben keinen Zugang.

**Entscheidend ist jedoch, dass die Frequenz des Lärms in ihrer Bedeutung nicht erkannt wurde** (z.B. Verwendung von 8 Hz bei Chaban et al. [57]). Hinzu kommt: Das Verhalten der Schallausbreitung in den viskoelastischen Organismen unterscheidet sich so, dass eine dekodierbare Information über die Tiefpassfilter denkbar wird (vgl. Kap. 2) [22,30,35].

Exemplarisch Poulsen-Studie [65]: Als Ergebnis fand er keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Infraschallbelastung und dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Eine Relativierung der Studie erfolgte durch den Autor selbst (z.B. Studie über relativ kleine IWT`s).

Bewertung von Computermodellen

Wichtige Teile der Aussagen von Mazzag und Barakat 2010 [30] und 2014 Mazzag et al. [22] basieren auf Computermodellen. Wie bereits erwähnt, weisen die Autoren selbst auf mögliche Einschränkungen hin.

Zitat der Autoren [22] Seite 96: "Daher ist es wichtig, dass die Modelle so weit wie möglich anhand experimenteller Daten validiert werden. Erst nach einer solchen Validierung können mathematische Modelle potenziell ihr Versprechen erfüllen, leistungsfähige und vorhersagende Werkzeuge für die Untersuchung der Dynamik und der räumlich-zeitlichen Organisation von mechanisch induzierten Reaktionen in Zellen bereitzustellen".

Meine Erklärung: Mehrere Vorgänger [27,33,34,35] haben über Jahre hinweg wichtige Vorarbeiten geleistet, die belegen, **dass der gesamte Prozess der mechanischen Übertragung hochdynamisch ist und zahlreiche Wege ineinander greifen**. Computermodelle sind notwendig, um eine bestmögliche Annäherung an die dynamischen Prozesse zu erreichen und das Verständnis der zellulären

Mechanotransduktion zu verbessern. Die weitere Arbeit von Na (2008) [35] ist als experimentelle Studie eine der notwendigen experimentellen Studien, die die mathematischen Modelle bestätigen. **Untersuchungen in dieser Richtung haben an technischen Infraschallquellen nicht stattgefunden.**

### Zusätzliche extrinsische Regulierung der Mikrozirkulation

Der Einfluss des extrinsischen Teils auf die Vasomotorik über das autonome Nervensystem ist der variable Teil, der stark von den individuellen Fähigkeiten zur Kompensation von Stressfaktoren abhängt. Er ist ein zusätzlicher Einflussfaktor, der wahrscheinlich der Grund dafür ist, dass Menschen in der gleichen Umgebung nicht in gleicher Weise in ihrer Symptomatik reagieren. Vergleicht man eine kurzfristige mit einer dauerhaften Stressbelastung, so ist folgendes zu erwarten: **Nach einer individuellen Zeitspanne sind die Kompensationsmöglichkeiten der biologischen Systeme erschöpft.**

### Vorgeschlagene erste Forschung und Methoden

Zur weiteren Bestätigung schlagen wir ein experimentelles Design mit einer bestimmten Anzahl von Infraschall-exponierten Probanden im Vergleich zu nicht-exponierten Personen vor. Die positive Gruppe wird einem definierten Infraschall-Stressor in Frequenz, Schalldruck  $p$  in (Pa), Zeit/Wirkungsprofil (Impulsivität) und Dauer ausgesetzt. Das Design ist doppelt verblindet, im On/Off-Design unter SDF-Videomikroskopietechnik, die die sensible Vasomotion über die Mundschleimhaut untersucht. Entsprechende Tierversuche sind denkbar zur Beurteilung direkter vasomotorischer Veränderungen unter Infraschall (z.B. bei Hamstern über die Wange). Die Hinweise auf Veränderungen des Tierverhaltens sowie des Fortpflanzungsverhaltens bei Wirbeltieren und Nicht-Wirbeltieren wären eine sinnvolle Ergänzung und Erweiterung der weiteren wissenschaftlichen Klärung.

Bedeutung unserer Forschung:

**Die Gefäßgesundheit ist eng mit der NO-Bioverfügbarkeit verbunden. Von großer Bedeutung für ihre Erhaltung ist die Einordnung möglicher schädigender Umweltfaktoren. Dabei müssen die besonders empfindlichen Bevölkerungsgruppen der Benchmark sein. Unsere Hypothese kann helfen, empfindliche Stadien für die Mechanoübertragung tiefer Frequenzen von "Lärm" zu definieren.**

### 5 Etablierte Methoden zur Beurteilung und Visualisierung von Mikrozirkulationsprozessen

Die Mikrozirkulation kann bei Neugeborenen über die Haut, bei Erwachsenen über die Mundschleimhaut in-vivo sichtbar gemacht werden [1]. Veränderungen, insbesondere der Vasomotorik, können sofort erkannt werden und sind reproduzierbar. Geeignete Techniken sind videomikroskopische Verfahren wie die SDF-Bildgebung (side stream dark field). Eine bessere Visualisierung der Mikrozirkulation in vivo ist möglich geworden [66]. Die Mikrozirkulation im Zusammenhang mit Krankheiten kann unmittelbar nach der Exposition gegenüber dem Stressor, aber auch in dessen Abwesenheit, visualisiert und quantifiziert werden. Zu den Parametern, die spezifisch beobachtet werden können, gehören:

- -The intakte Vasomotion in erster Ordnung

- -An sofortige Veränderung der Vasomotion unter definierter Stressorwirkung
- -The funktionelle Blutgefäßdicke (FVD) (mm/mm<sup>2</sup>)
- -The Fließgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen (RBCV)
- -The Anzahl der durchbluteten Kapillaren (N/A) (n/mm<sup>2</sup>)
- -The Kapillargefäßdurchmesser (DM)
- -The Glykokalyxdicke in  $\mu\text{m}$  (denkbar für weitere Forschungsprojekte)

## 6 Vorgeschlagene Forschungsansätze; Fragen zum Ziel

- Unter welchen definierten Bedingungen beeinflusst Sxhall mit bestimmten Eigenschaften die mechanische Übertragung von Signalen auf zellulärer Ebene (z.B. Membrankomponenten, Zytoskelett) und/oder die Zell-Zell-Interaktion?
- Welche Mechano-Sensoren, definierte Strukturen, sind spezifisch empfindlich? Welche Rolle spielen PIEZO-1- Kanäle?
- Welcher Schalldruck ist bei einer bestimmten Frequenz erforderlich, um eine Übertragungsantwort zu erhalten?
- Welche spezifische Rolle spielen Resonanzeffekte?
- Welche spezifische Rolle spielen PIEZO-2-Kanäle für die Wahrnehmung tiefer Frequenzen?
- Welche Parameter lassen sich finden, um das entstehende Ungleichgewicht des Redoxsystems nachzuweisen und gleichzeitig die Verschlimmerung der Atherosklerose in ihren Ursachen zu unterscheiden?

## 7 Schlussfolgerung

Zum ersten Mal kann die Symptomatik von chronisch infraschall-exponierten Menschen und Tieren pathophysiologisch in einer kohärenten Hypothese eingeordnet werden. **Möglich wurde dies durch den Fortschritt im Wissen um die endotheliale Mechanotransduktion, die als vaskuläre Funktion von vitalem Charakter als Reaktion auf mechanische Kräfte wesentlich ist. Entscheidende zelluläre Prozesse wie Wachstum, Differenzierung, Migration, Angiogenese, Redox-Homöostase und Entzündung sind gleichzeitig von mechanischen Kräften und der Integrität des Endothels abhängig.**

**Normalerweise ist der Fluss in der Mikrozirkulation von Säugetieren laminar und nicht variabel.** Dies wird durch die vorgeschaltete Verbindung der Widerstandsgefäße in den Arteriolen erreicht. Anhaltende Veränderungen der Scherspannungsmuster, insbesondere der oszillierenden Strömung, wurden mit einer verminderten Bioverfügbarkeit von NO, einer Zunahme reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), höheren Lipoprotein-Oxidationsraten, erhöhter endothelialer Apoptose, Pro-Atherogenität,

chronischer Entzündung und möglicher Krebsentwicklung in Verbindung gebracht. **Wir haben positive Belege für unsere Hypothese, dass ein chronisch wirkender oszillierender Stressor mit bestimmten Bedingungen in Frequenz, Zeit/Wirkungsprofil, Schalldruck und Dauer ein oszillierendes Stressfeld induzieren und damit eine Stressreaktion auf zellulärer Ebene auslösen kann. Mit den entscheidenden Grundlagen der Mechano-Transduktion gibt es nun eine starke Evidenz mit eindeutigen Indikatoren für eine mögliche Interaktion von Infraschall, insbesondere mit tiefen Frequenzen und impulsivem Charakter, wie sie z.B. IWT's oder Wärmepumpen haben. Die Aufklärung der starken Abhängigkeit der Mechano-Transduktion von der Frequenz des "Lärms" und die Identifizierung von Aktinfilamenten und Mikrotubuli als "Tiefpassfilter" unterstützen unsere Hypothese. Auf diese Weise könnte die Ausbreitung von Schallwellen in einem viskoelastischen Organismus zu einer entschlüsselbaren Information werden.** Eine Regeneration, wie sie bei einmaliger oder seltener Einwirkung erfolgen würde, könnte bei chronischer Einwirkung nicht stattfinden. **Anfänglich sind funktionelle Störungen des orchestrierten vasomotorischen Systems bzw. der sensiblen Vasomotion zu erwarten, bei längerer Einwirkung feststehende anatomisch erkennbare pathologische Schäden der endothelialen Integrität.** Wichtig sind in diesem Zusammenhang die sich tendenziell selbst verstärkenden strukturellen Veränderungen, wie sie am Beispiel des Remodellings des Herzens beschrieben sind. **Durch die Aufklärung des pathophysiologischen Weges, wie Infraschall/IFLN zu den wichtigsten Gesundheitsstörungen führen könnte, wird es möglich sein, bei der Festlegung von Sicherheitsabständen für das Leben oder Arbeiten mit emittierenden technischen Anlagen Fortschritte zu machen.** Viele wissenschaftliche Fragen müssen noch beantwortet werden, aber es gibt genügend Anhaltspunkte dafür, dass **als Vorsichtsmaßnahme weitere Technologien, die sehr niedrige Frequenzen und/oder impulsartige Emissionen mit potenziellen Auswirkungen auf lebende Organismen beinhalten, eingeschränkt oder besser vermieden werden sollten, bis alle Fragen wissenschaftlich geklärt sind. Die möglichen Auswirkungen auf Insekten, die noch nicht geklärt sind, könnten von großer Bedeutung sein, z.B. für die Artenvielfalt und für die Zusammenarbeit von Bestäubern und damit für die Ernährung.**

**Die Entschlüsselung der PIEZO-1-Kanäle sollte die Öffentlichkeit bereits auf die möglichen Risiken aufmerksam gemacht haben. Innere Organe sind empfindlich für Schall und Vibration. Der derzeitige Wissensstand über die Mechanotransduktion zusammen mit den bekannten Wirkungen von mechanischem und oxidativem Stress weisen in die Richtung unserer Hypothese und sollten Anlass für dringende Vorsichtsmaßnahmen und weitere Forschung sein.**

## 8 Acknowledgement

I thank Prof. Dr. Werner Roos, emeritus Head of Pharmaceutical Biology at Martin Luther University in Halle, for his critical review and constructive contributions.

I thank Manfred Krueger, Berlin, Graphic designer for Graphic Fig 5.

## 9 Sources

[1] Nussbaum CF. Neue Aspekte der Mikrozirkulation im Rahmen von Entzündung, Entwicklung und Erkrankung Kumulative Habilitationsschrift, Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital Ludwig-Maximilians-Universität München, Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein, (2017) München

[2] Sperando M, Brandes R. Mikrozirkulation, Physiologie des Menschen, Vol 32, C. Springer Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature. R. Brandes, F. Lang, RF Schmidt (Hrsg.) (2019) Kap.19, 20; 20.1.1 p.242 ISSN: 0937-7433. Springer Lehrbuch. ISBN 978-3-662-56467-7 ISBN 978-3-662-56468-4 (eBook). DOI [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_20)

[3] Fernandes CD, Araujo Thai's S, Laurindo FRM, Tanaka LY. Hemodynamic Forces in the Endothelium. Mechanotransduction to Implications on Development of Atherosclerosis. In: ENDOTHELIUM AND CARDIOVASCULAR

DISEASES. Vascular Biology and Clinical Syndromes. Edited by PROTASIO L. DA LUZ.PETER LIBBY ANTONIO C. P. CHAGAS. FRANCISCO R. M. LAURINDO. Publisher: Mica Haley. Sao Paolo. Cap. 7 (2018) ISBN 978-0-12-812348-5

[4] Durán WN<sup>1</sup>, Sánchez FA<sup>2</sup>, Breslin JW<sup>3</sup>. Microcirculatory Exchange Function. Department of Pharmacology and Physiology, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, New Jersey Medical School, Newark, NJ, USA. Department of Pharmacology and Physiology and Department of Surgery, Chapter In: *Comprehensive Physiology* (1/2011) .Program in Vascular Biology, USA DOI: [10.1002/cphy.cp020404](https://doi.org/10.1002/cphy.cp020404)

[5] De Wit, C. Endotheliale Funktion, Univ. Prof. Dr. med. Cor de Wit, Universität Lübeck. AG Microcirculation und Endothelfunktion: <https://www.physio.uni-luebeck.de/abteilungen/ag-endothel-und-mikrozirkulationhtml> Last seen 08.11.22

[6] Moore PR, Dyson A, Singer M, Frazer, J Microcirculatory dysfunction and resuscitation: Why, when, and how. *Br J Anaesth*, 115: 366-75. (September 2015). The University of Queensland, Alex Dyson, University College London. doi.org/10.1093/bja/aev163

[7] Voets T\*, Nilius B. TRPCs, GPCRs and the Bayliss effect. The EMBO Journal (2009) Leven, Belgium 28, 4–5. *European Molecular Biology Organization*. doi:10.1038/emboj.2008.261

[8] Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: The wisdom of the cell 'Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell', *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292: H1209-24. (2007). DOI:[10.1152/ajpheart.01047.2006](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01047.2006) Source PubMed

[9] Jones TW. Discovery that the veins of the bat's wing are endowed with rhythmical contractility. And that onward flow of blood is accelerated by each contraction. *Phil Trans Roy Soc Lond*. 1852; 142:131-6 (1854)

[10] Aalkjaer C, Mulvany MJ. Microcirculation in Cardiovascular Diseases, In: Structure and Function of the Microcirculation. Editors: Enrico Agabiti-Rosei, Anthony M. Heagerty, Damiano Rizzoni in Springer Nature Switzerland AG (2020). Series Title [Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection](https://doi.org/10.1007/978-3-030-47801-8_1). Publisher: Springer ISBN978-3-030-47800-1. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-47801-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-47801-8_1)

[11] Laurindo FRM , Liberman M, Fernandes DC, Leite Paulo F. Endothelium-Dependent Vasodilation: Nitric Oxide and Other Mediators. In: ENDOTHELIUM AND CARDIOVASCULAR DISEASES. Vascular Biology and Clinical Syndromes. Edited by PROTASIO L. DA LUZ.PETER LIBBY ANTONIO C. P. CHAGAS. FRANCISCO R. M. LAURINDO© 2018 Elsevier Inc. Publisher: Mica Haley. Sao Paolo. Cap. 8 ISBN 978-0-12- 812348-5:

[12] Espey MG, Miranda KM, Thomas DD, Miranda KM, Wink DA. A chemical perspective on the interplay between NO, reactive oxygen species, and reactive nitrogen oxide species. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 962:195–206

[13] Wink AA, Mitchell J. CHEMICAL BIOLOGY OF NITRIC OXIDE: INSIGHTS INTO REGULATORY, CYTOTOXIC, AND CYTOPROTECTIVE MECHANISMS OF NITRIC OXIDE, In: *Free Radic Biol Med* 1998;25: Vol. 25, Nos. 4/5, pp. 434–456 citation reference FIG 1 Page 435 Published by Elsevier Science Inc (1998)

[14] Augusto O, Bonini MG, Amanso AM, Linares E. Nitrogen dioxide and carbonate radical anion: two emerging radicals in biology. *Free Radic Biol Med* (2002); 32:841–59

[15] De Wit C, Hoepfl B, Woelfle SE Endothelial mediators and communication through vascular gap junctions. *Biol Chem*, (2006) 387, 3–9

[16] Suthahar<sup>1</sup> N, Meijers<sup>1</sup> WC, Silljé<sup>1</sup> H , de Boer R. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep* (August 2017) 14:235–250 . DOI: [10.1007/s11897-017-0343-y](https://doi.org/10.1007/s11897-017-0343-y)

[17] Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol*, 7: 678-89 (2007)

[18] Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy, D.W., Haslett, C, O'Neill LA, Perretti M, Rossi AG, Wallace J. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J*. (2007); 21:325– 32. doi:[10.1096/fj.06-7227rev](https://doi.org/10.1096/fj.06-7227rev).

[19] Nussbaum C, Sperando M: Innate immune cell recruitment in the fetus and neonate. *J Repro. Immunol* (2011); 90(1):74-81.

[20] Nussbaum C , Klinke A, Matti A, Baldus S, Sperando M. (2013). Myeloperoxidase: a leukocyte-derived in the resolution of acute inflammation, *Immunity*. 2014 March 20; 40(3): 315–327. doi:[10.1016/j.immuni.2014.02.009](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.009).

[21] Buckley<sup>1</sup> CD, Gilroy<sup>2</sup> DW, Charles N. Serhan<sup>3</sup> CN Pro-Resolving lipid mediators and Mechanisms in the resolution of acute inflammation, *Immunity*. 2014 March 20; 40(3): 315–327. doi:[10.1016/j.immuni.2014.02.009](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.009)



- [22] Mazzag B, Gouget C, Hwang Y, Barakat AI Mechanical Force Transmission via the Cytoskeleton in Vascular Endothelial Cells. In: Endothelial Cytoskeleton *Editors* Juan A. Rosado and Pedro C. Redondo Department of Physiology, University of Extremadura Cáceres, Spain, A SCIENCE PUBLISHERS BOOK p, 2014 by Taylor & Francis Group. International Standard Book Number-13: 978-1-4665-9036-6 (eBook – PDF) (2014) cap 5,p: 91-115. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b15421>
- [23] Hahn, C, Schwartz, MA. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* (2009);10:53–62
- [24] Guimarães Di Stasi M, Pratschke A. Acting Cybernetically in Architecture: Homeostasis and Synergy in the Work of Buckminster Fuller, Fuller, R.B. (1975). *Cybernetics and Human Knowing*. Vol. 27 (2020), no. 3, pp. 65–88
- [25] Shimizu Y, Garci JGN The Endothelial Cytoskeleton. Multifunctional Role of the Endothelial Actomyosin Cytoskeleton. . In: Endothelial Cytoskeleton *Editors* Juan A. Rosado and Pedro C. Redondo Department of Physiology, University of Extremadura Cáceres, Spain, A SCIENCE PUBLISHERS BOOK p, 2014 by Taylor & Francis Group. International Standard Book Number-13: 978-1-4665-9036-6 (eBook – PDF) (2014) cap 1, p: 1- 26. CRC Press DOI <https://doi.org/10.1201/b15421>
- [26] Dudek S, Jacobson J, Chiang E et al. Pulmonary endothelial cell barrier enhancement by sphingosine 1-phosphate: roles for cortactin and myosin light chain kinase. *J Biol Chem* (2004) 279: 24692–700.
- [27] Wang L, Dudek SM. Regulation of vascular permeability by sphingosine 1-phosphate. *Microvasc Res* (2009) Jan; 77(1): 39–45. Epub 2008 Sep 30. PMID: [18973762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18973762/). doi: [10.1016/j.mvr.2008.09.005](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2008.09.005)
- [28] Lee TY, Gotlieb AI. Microfilaments and microtubules maintain endothelial. *Microsc Res Tech*. (2003 Jan 1);60(1):115-27. doi:10.1002/jemt.10250. PMID: 12500268
- [29] Belvitch<sup>1</sup> P, Htwe<sup>2</sup> YM , Brown<sup>3</sup> ME, Dudek S. Cortical Actin Dynamics in Endothelial Permeability 2 Affiliations (2018) Title of host publication. Current Topics in Membranes. Editors: Patrick Belvitch, Steven Dudek. Publisher Academic Press Inc. Pages 141-195. ISBN (Print ) 9780128158067. DOI: [10.1016/bs.ctm.2018.09.003](https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2018.09.003)
- [30] Mazzag B, Barakat AI. The Effect of Noisy Flow on Endothelial Cell Mechanotransduction: A Computational Study: Article in *Annals of Biomedical Engineering* (October 2010). DOI:[10.1007/s10439-010-0181-5](https://doi.org/10.1007/s10439-010-0181-5)
- [31] Davies PF, Spaan JA, Krams R. Shear stress biology of the endothelium. *Ann Biomed Eng* 33: 1714–1718 (2005)
- [32] Helmke BP, Goldman R, Davies PF. Rapid displacement of vimentin intermediate filaments in living endothelial cells exposed to flow. *Circ Res* 86: 745–752 (2000)
- [33] Hsu Hui-Ju, Lee Chin-Fu, Locke A, Vanderzyl SQ, Kaunas R. Stretch-Induced Stress Fibre Remodelling and the Activations of JNK and ERK Depend on Mechanical Strain Rate, but Not FAK. Marc Vooijs, Editor.2010;5(8): e12470.Epub 2010 Aug 30. Doi: [10.1371/journal.pone.0012470](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012470) PMCID: PMC2930005. PMID: [20814573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20814573/)
- [34] Hwang Y 1 , Gouget Cecile LM 1, Barakat AI 1, Mechanisms of cytoskeleton-mediated mechanical signal transmission in cells 2 , *Commun Integr Biol*. 2012 Nov 1; 5(6): 538–542. PMCID: PMC3541317.PMID: [23336020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23336020/) doi: [10.4161/cib.21633](https://doi.org/10.4161/cib.21633).
- [35] Na S, Collin O, Chowdhury F, Tay B, Ouyang M, Ouyang M, Wang Y, Wang N. *Rapid signal transduction in living cells is a unique feature of mechanotransduction*. Department of Mechanical Science and Engineering and Bioengineering, University of Illionois at Urbana- Champaign, Urbana, IL 61801. Edited by Thomas P. Stossel, Harvard Medical School, Boston, MA, and approved March 12, (2008) PMID: 18456839 DOI: [10.1073/pnas.0711704105](https://doi.org/10.1073/pnas.0711704105)
- [36] Donati A, Damiani E, Domizi R, Romano R, Adrario E, Pelaia P., Singer M 'Alteration of the sublingual microvascular glycocalyx in critically ill patients', (2013) *Microvasc Res*, 90: pages 86-89. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2013.08.007>
- [37] Pries AR. Coronary microcirculatory pathophysiology: Can we afford it to remain a black box? *European Heart Journal* 38 (7) (2016) DOI:[10.1093/eurheartj/ehv760](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv760)
- [38] Rode B, Shi J, Endesh N, Drinkhill P, Webster PJ, Lotteau S et al. Piezo1 channels sense whole body physical activity to reset cardiovascular homeostasis and enhance performance. *NATURE COMMUNICATIONS* 2017 Aug 24;8(1):350. PMID: 28839146 PMCID: [PMC5571199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5571199/) . DOI: [10.1038/s41467-017-00429-3](https://doi.org/10.1038/s41467-017-00429-3)
- [39] Lai A, Chen YC , Cox CD, Jaworowski A, Peter K, Baratchi S. Analysing the shear-induced sensitization of mechanosensitive ion channel Piezo-1 in human aortic endothelial cells. *J Journal of Cellular Physiology*. Volume 236, Issue 4 p. 2976-2987 (22. September 2020) PMID: 32959903 DOI: [10.1002/jcp.30056](https://doi.org/10.1002/jcp.30056)

- [40] Lewin, G. (2018) Molekulare Physiologie der somatosensorischen Wahrnehmung. Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft. Gruppenleiter. Pressemitteilung Nr. 5. / 15. März 2018 / Berlin. <https://www.mdc-berlin.de/de/news/press/wie-zellen-sich-vor-mechanischer-ueberreizung-schuetzen>. Last seen 14.12.22
- [41] “Exposure to inanimate mechanical forces” (items W20-W49). <https://icd.who.int/browse10/2010/en#/W20-49>. Last seen 08.11.22
- [42] External causes/Exposure to other mechanism” <https://icd.who.int/browse11/1-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1574666141>. Last seen 08.11.22
- [43] Evans A, Environmental Noise Pollution. “Has Public Health become too Utilitarian?” (January 2017). *Open Journal of Social Sciences* 05(05:80-109).
- [44] Pilger C, Ceranna L. The influence of periodic wind turbine noise on infrasound array measurements. *Journal of Sound and Vibration* 388(2017) 188–200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsv.2016.10.027>
- [45] Roos W, Vahl CF. Infraschall aus technischen Anlagen. Wissenschaftliche Grundlagen für eine Bewertung gesundheitlicher Risiken. *ASU Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2021; 56:420-430
- [46] Vanderkooy<sup>1</sup> J, Mann<sup>2</sup>, R. Measuring Wind Turbine Coherent Infrasound Department of Physics and Astronomy 1, Department of Computer Science 2 University of Waterloo, Waterloo, ON, Canada, N2L 3G1 [jv@uwaterloo.ca](mailto:jv@uwaterloo.ca), [mannr@uwaterloo.ca](mailto:mannr@uwaterloo.ca) Date posted: 2 October, 2014. Last seen 14.12.2022
- [47] Douglas C, Giancoli DC. Physik, Vol 4 2019, Editor Pearson Studium ein Imprint von Pearson Deutschland (Verlag) 978-3-86894-363-4 (ISBN)
- [48] Krahé D Prof Dr. Ing, Schreckenber D, Ebner F, Eulitz C, Möhler U . Machbarkeitsstudie zu Wirkungen von Infraschall. Entwicklung von Untersuchungsdesigns für die Ermittlung der Auswirkungen von Infraschall auf den Menschen durch unterschiedliche Quellen. Verlag Umweltbundesamt. Texte | 40/ (2014 Juni) (Paper in German online at: <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/machbarkeitsstudie-zu-wirkungenvon-infraschall>.) Last seen 14.12.2022
- [49] Weichenberger M, Bauer M, Kühler R et al. Altered cortical and subcortical connectivity due to infrasound threshold, fMRI . *PLoS One* . (2017 Apr 12);12(4):e0174420. PMID: 28403175 . DOI: [10.1371/journal.pone.0174420](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174420)
- [50] Alves-Pereira M, Branco C. Vibroacoustic disease: biological effects of infrasound and low-frequency noise explained by mechanotransduction cellular signalling. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. Volume 93, Issues 1–3, January–April 2007, Pages 256-279. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079610706000927> Last seen 14.12.2022
- [51] Branco C, Alves-Pereira, M. Low Frequency Noise-Induced Pathology: Contributions Provided by the Portuguese Wind Turbine Case. *Conference Euronoise Paper* 2015 May. Maastricht, The Netherlands (2015). [https://www.researchgate.net/publication/290444707\\_Low\\_Frequency\\_Noise-Induced\\_Pathology\\_Contributions\\_Provided\\_by\\_the\\_Portuguese\\_Wind\\_Turbine\\_Case](https://www.researchgate.net/publication/290444707_Low_Frequency_Noise-Induced_Pathology_Contributions_Provided_by_the_Portuguese_Wind_Turbine_Case) Last seen 14.12.2022
- [52] Louisinha A, Oliveira RMJ, Borrecho G, Brito J, Oliveira P, Oliveira da Carvalho A et al. Infrasound induces coronary perivascular fibrosis in rats. *Cardiovascular Pathol* 2018; 37:p 39–44. Epub 2018 Oct 9 <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2018.10.004>
- [53] Liu Z, Gong L, Li X et al.: Infrasound increases intracellular calcium concentration and induces apoptosis in hippocampi of adult rats. *Mol med reports* 2012 Jan; 5(1): 73-77. PMID: 21946944 DOI: [10.3892/mmr.2011.597](https://doi.org/10.3892/mmr.2011.597)
- [54] Pei Z, Chen BY, Tie R et al.: Infrasound exposure induces apoptosis of rat cardiac myocytes by regulating the expression of apoptosis-related proteins. *Cardiovasc Toxicol* 2011 Juli;11 (4): 341-6. DOI:[10.1007/s12012-011-9126-y](https://doi.org/10.1007/s12012-011-9126-y)
- [55] Zhang MY, Chen C, Xie XJ et al.: Damage to hippocampus of rats after being exposed to infrasound. *Biomed Environ Sci* 2016 Juni ; 29(6): 435-442. PMID: 27470104. DOI: [10.3967/bes2016.056](https://doi.org/10.3967/bes2016.056)
- [56] Zhou X, Yang Q, Song F, Bi , Yuan J, Guan S, Yang Q, Wang S. Tetrahydroxystilbene Glykoside ameliorates Infrasound-Induced Central Nerve System (CNS) Injury by Improving Antioxidant and Anti- Inflammatory Capacity. *Oxid Med Cell Longev*. (2020 Jan 6); 2020(3):1-12. DOI:[10.1155](https://doi.org/10.1155)
- [57] Chaban R, Ghazy A, Georgiadem E, Stumpf N, Vahl C F: Negative effect of high-level infrasound on human myocardial contractility: in vitro controlled experiment. *Noise Health* 2021 Apr-Jun; 23(109):57-66, doi: [10.4103/nah.NAH\\_28\\_19](https://doi.org/10.4103/nah.NAH_28_19)

- [58] Zhang H, Qi P, Si SY, Ma WM: Effect of infrasound on the growth of colorectal carcinoma in mouse. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2013 ;20:1145-1149
- [59] Dumbrille, A, McMurtry<sup>1,2,3</sup> RY, Krogh Marie C. Wind turbines and adverse health effects: Applying Bradford Hill's criteria for causation. *Environmental Disease* | Year : 2021 | Volume : 6 | Issue : 3 | Page : 65- 87 pub. by Wolters Kluwer – Medknow. DOI:10.4103/ed.ed\_16\_21
- [60] Bittner-Mackin, E. Source: Excerpts from the Final Report of the Township of Lincoln Wind Turbine Moratorium Committee. Prepared for Presentation to the Bureau County, Illinois, Zoning Board of Appeals; 2006. Available from: <http://www.aweo.org/windlincoln.html>. [last access 14.12.22]
- [61] Nissenbaum, MA, Aramini, JJ, Hanning, CD. Effects of industrial wind turbine noise on sleep and health. *Noise Health* 2012;14:237-243.Issue: 60. <https://www.noiseandhealth.org/text.asp?2012/1460/237/102961>
- [62] Walker B, Hessler G, Hessler D, Rand R, Schomer P. A cooperative measurement survey and analysis of low frequency and infrasound at the Shirley Wind Farm in Brown County, Wisconsin. Report Number 122412-1 (Issued: December 24, 2012). Revised. Prepared cooperatively by: Channel Islands Acoustics, Camarillo, CA, Principal: Dr. Bruce Walker; Hessler Associates, Inc., Haymarket, VA, Principals: George F. and David M. Hessler; Rand Acoustics, Brunswick, ME Principal: Robert Rand; Schomer and Associates, Inc., Champaign, IL Principal: Dr. Paul Schomer. *National Wind Watch*. <https://www.wind-watch.org/documents/cooperativemeasurement-survey-and-analysis-of-low-frequency-and-infrasound-at-the-shirley-wind-farm/>. Last seen 14.12.22
- [63] Bräuner EV, Jørgensen JT, Duun-Henriksen AK, Backalarz C, Laursen JE, Pedersen, TH, Simonsen MK, Andersen ZJ. Long-term wind turbine noise exposure and the risk of incident atrial fibrillation in the Danish Nurse cohort. *Environ Int.* (2019) Sep; 130:104915. PMID: 31344645. DOI: [10.1016/j.envint.2019.104915](https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104915)
- [64] Nguyen<sup>1</sup>, DP, Hansen<sup>1</sup> K, Zajamsek<sup>2</sup>, B: Characterizing tonal amplitude modulation of wind farm. *Conference Australian Acoustic Soc, Toowong QLD Australia, 2018 Nov 6, p 581-590. ISBN (Electronic) 9781510877382.e-pub* [https://www.acoustics.asn.au/conference\\_proceedings/AAS2018/abstracts/themespapers.htm#p101](https://www.acoustics.asn.au/conference_proceedings/AAS2018/abstracts/themespapers.htm#p101)
- [65] Poulsen H, Raaschou-Nielsen O, Hahmann PA, Andrea N, Nordborg B R, Ketzel M, Brandt J, Sørensen. Long-Term Exposure to Wind Turbine Noise and Risk for Myocardial Infarction and Stroke, a Nationwide Cohort Study. *Environmental Health Perspectives* (2019 Mar);127(3):37004 (2019); PMID: 30864814. DOI: [10.1289/EHP3340](https://doi.org/10.1289/EHP3340)
- [66] De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent J. (2010). Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Medicine*, (06 Aug 2010 , 36(11):1813-1825 PMID: 20689916 DOI: [10.1007/s00134-010-2005-3](https://doi.org/10.1007/s00134-010-2005-3)

## 10 Disclaimer

For the author there are no conflicts of interests. The author would like to clarify that: Alternative forms of renewable energy such as industrial wind turbines are considered as worthwhile additions at suitable locations. The same is valid for biogas installations, heat pumps, block-type thermal power stations. The data reported herein have been scrutinized under one, and only one agenda - that of pure scientific inquiry. There are no commercial, financial or professional agreements.

## 10 Statement:

There is no financial support of this work.

## Contact:

E-Mail: [drmed.u.bellut@t](mailto:drmed.u.bellut@t)